

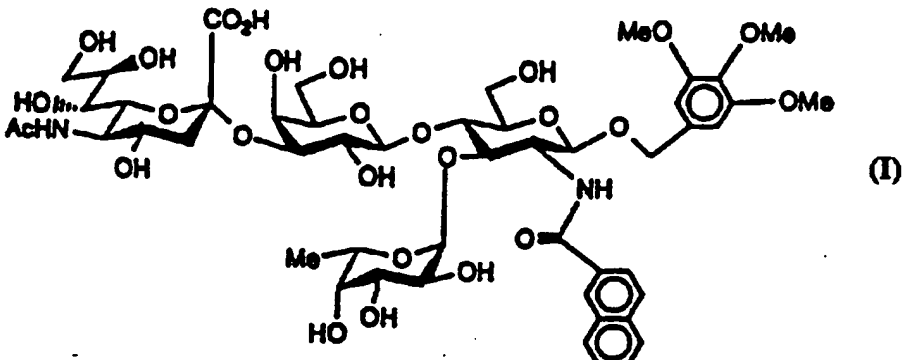
PCT

世界知的所有権機関

国際事務局



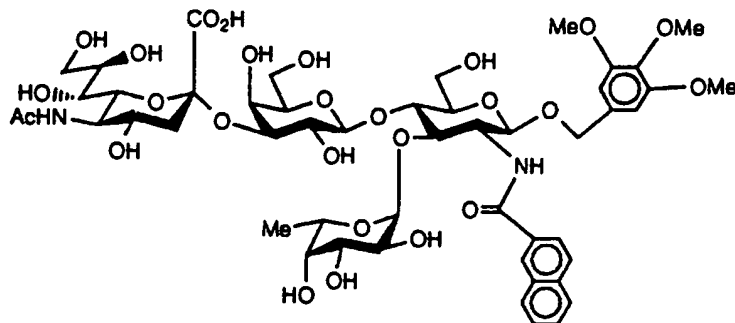
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07H 15/04, 15/18, A61K 31/70	A1	(11) 国際公開番号 WO96/20204 (43) 国際公開日 1996年7月4日(04.07.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP95/02690 (22) 国際出願日 1995年12月26日(26.12.95) (30) 優先権データ 特願平6/340346 1994年12月28日(28.12.94) JP 特願平7/87769 1995年2月17日(17.02.95) JP 特願平7/152303 1995年5月26日(26.05.95) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 住友製薬株式会社(SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号 Osaka, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 林 正治(HAYASHI, Masaji)[JP/JP] 〒651-13 兵庫県神戸市北区藤原台中町6-2-17 Hyogo, (JP) 宮内 浩(MIYAUCHI, Hiroshi)[JP/JP] 〒597 大阪府貝塚市王子893-11 Osaka, (JP) 田中正史(TANAKA, Masashi)[JP/JP] 〒593 大阪府堺市鳳中町10-13-3-304 Osaka, (JP) 伊藤昌典(ITO, Masanori)[JP/JP] 〒228 神奈川県相模原市相模大野2-20-3-801 Kanagawa, (JP)		(74) 代理人 弁理士 青山 稔, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP) (81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, KG, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許(KE, LS, MW, SD, SZ, UG). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : LEWIS X DERIVATIVE AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME		
(54) 発明の名称 ルイスX誘導体およびその製造方法		
 <p style="text-align: right;">(I)</p>		
(57) Abstract A novel sugar derivative having a cell adhesion inhibitory activity and represented by structural formula (I).		

(57) 要約

細胞接着阻害活性を有する下記構造式で表される新規糖誘導体およびその製造方法を提供する。

式：



情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BB	バルバドス	FR	フランス	LV	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BE	ベルギー	GB	ガボン	LU	ラトヴィア	SG	シンガポール
BF	ブルキナ・ファソ	GE	ギリシャ	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MD	モルドバ	SK	スロヴァキア共和国
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	ML	マリ	TD	チャド
CA	カナダ	IS	アイスランド	MR	モリタニア	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CG	コンゴ	JP	日本	MR	モリタニア	TM	トルクメニスタン
CH	スイス	KE	ケニア	MW	マラウイ	TR	トルコ
CI	コート・ジボアール	KP	朝鮮民主主義人民共和国	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CM	カメルーン	KR	大韓民国	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CN	中国	KZ	カザフスタン	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CZ	チェコ共和国	LI	リヒテンシュタイン	NO	ノルウェー	US	米国
DE	ドイツ			NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
				PL	ポーランド	VN	ヴェトナム

明 細

ルイスX誘導体およびその製造方法

産業上の利用分野

本発明は炎症、虚血再灌流障害、自己免疫疾患あるいは癌転移等の原因物質として知られているルイスX及びシアリルルイスX糖鎖類の、誘導体およびその製造方法に関するものである。かかる誘導体は、これらの疾患の治療および改善を目的とする医薬組成物として有用である。

従来技術

血管内皮細胞に発現する好中球接着分子であるE-セレクトリン、血管内皮細胞及び血小板に発現する好中球接着分子であるP-セレクトリン、及びリンパ球のホーミングレセプターであるL-セレクトリンは、ルイスX及びシアリルルイスX糖鎖構造をリガンドとして認識することが知られている（諸岡茂昭，医学のあゆみ，169，108（1994））。例えば、各種の炎症性疾患の発症は、これらのセレクトリンとリガンドの結合を介した相互作用から開始することから、このような接着を阻害する物質は抗炎症薬となるのではないかと予想されている（M. P. Bevilacqua等，Thrombosis Haemostasis，70，152（1993））。従って、糖鎖誘導体はこれらセレクトリンの関与する疾患への適応が期待され、糖鎖の治療薬への応用が試みられている。インビボ病態モデルでの報告としてはIgG免疫複合体（M. S. Mulligan等，J. Exp. Med.，178，623（1993））やコブラ毒素による肺障害（M. S. Mulligan等，Nature，364，149（1993））また、心臓虚血後の再灌流障害（D. Lefer等，J. Clin. Invest.，93，1140（1994））がシアリルルイスX誘導体により改善されていることから、これらの誘導体を種々効率よく

合成して構造活性相関研究を行い、より優れた活性を有する誘導体を見出すことは、各種疾患の治療薬を創製する上で極めて重要である。

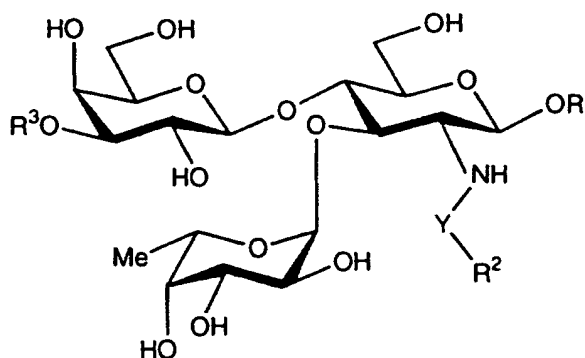
発明が解決しようとする課題

しかしながら、かかる誘導体の合成には多くの段階を要するため、これまで精力的な構造活性相関研究はほとんどなされておらず、優れた誘導体を見出すための本格的研究成果の報告が、期待されている。本発明の目的は、O-グリコシドおよびN-置換基を種々変換したルイスX及びシアリルルイスX誘導体を効率よく合成し、それらの構造活性相関を詳細に検討して、優れた活性を有する誘導体を世に提供することである。

課題を解決するための手段

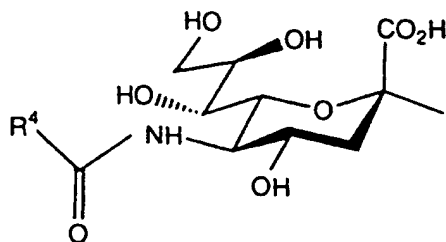
本発明者らは、上記目的を達成するための構造活性相関研究を鋭意検討した結果、本発明化合物が、E-セクチンの好中球との接着を強く阻害することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、第一には一般式



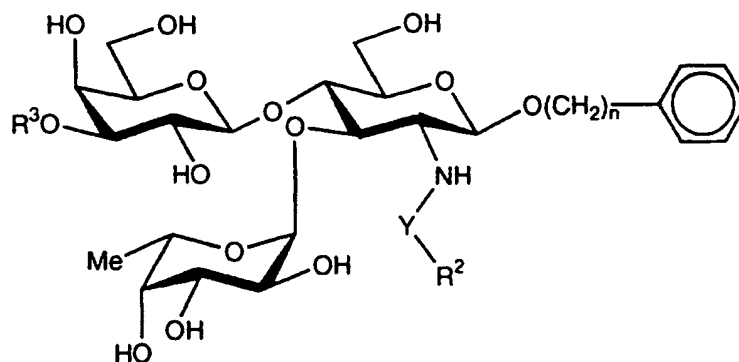
〔式中、R¹は以下に挙げる置換基Xを少なくとも1個以上有するC₁-C₁₈アルキル基、アリール基またはアリールC₁-C₁₂アルキル基である。R¹が置換基Xを2個以上有する場合、置換基Xは互いに異なってよい。〕

置換基Xは、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基、 C_1-C_{18} アルコキシ基、アリールオキシ基、アリール C_1-C_6 アルキルオキシ基、アミノ基、アリール C_1-C_6 アルキルアミノ基、モノ(C_1-C_{18} アルキル)アミノ基、ジ(C_1-C_{18} アルキル)アミノ基、(C_1-C_{18} アルキル)(アリール C_1-C_6 アルキル)アミノ基、 C_1-C_{18} アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、モノ(C_1-C_{18} アルキル)カルバモイル基、ジ(C_1-C_{18} アルキル)カルバモイル基、アリール C_1-C_6 アルキルカルバモイル基、(C_1-C_{18} アルキル)(アリール C_1-C_6 アルキル)カルバモイル基、アリールカルバモイル基、 C_1-C_{18} アルカノイル基、アロイル基、 C_1-C_{18} アルキルチオ基、アリールチオ基、 C_1-C_{18} アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、シアノ基、ニトロ基の中から選ばれる置換基である。置換基Xのアルキル鎖上あるいはアリール環上に、さらに1回あるいは2回上述の置換基が置換した基もまた、置換基Xに含まれる。YはC(O)、 SO_2 、C(O)NH、C(O)OあるいはC(O)Sである。R²はアリール基、置換されたアリール基またはアリール C_1-C_6 アルキル基である。R³は水素原子または一般式



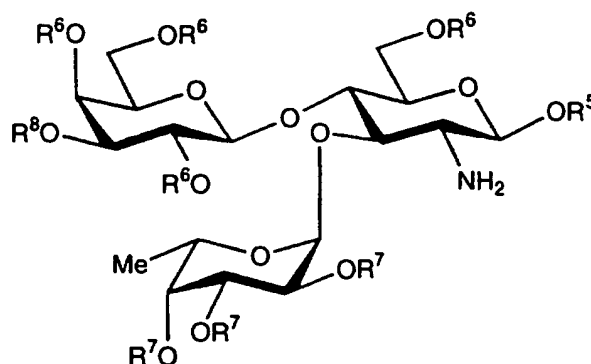
(式中、R⁴はメチル基またはヒドロキシメチル基である。)で表される基である。)で表されるルイスX誘導体またはその塩に関する。

第二には、一般式

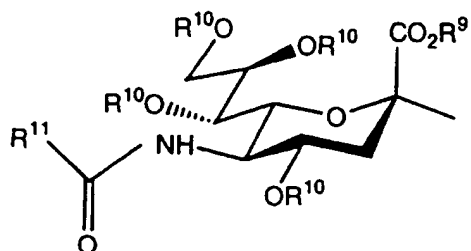


(式中、Y、 R^2 および R^3 は前述と同意義を示す。nは2～6の整数である。)で表されるルイスX誘導体またはその塩に関する。

第三には、ルイスX誘導体の合成中間体として有用な一般式

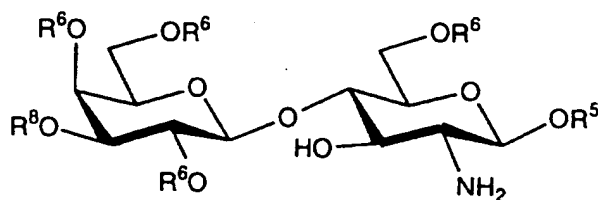


[式中、 R^5 は2-トリ(C₁-C₄アルキル/フェニル)シリルエチル基である。 R^6 および R^7 はそれぞれ、水素原子、C₁-C₆アルカノイル基またはアロイル基である。 R^8 は水素原子、C₁-C₆アルカノイル基、アロイル基または一般式



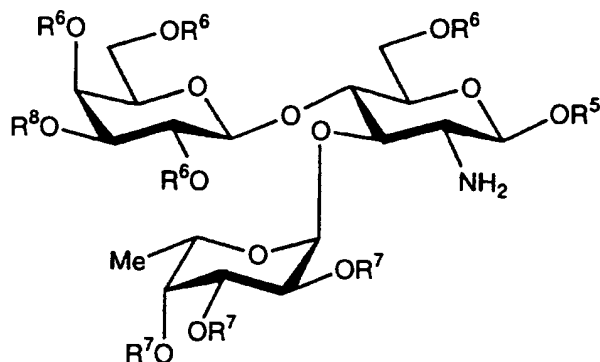
(式中、 R^9 は水素原子または C_1-C_6 アルキル基である。 R^{10} は水素原子、 C_1-C_6 アルカノイル基またはアロイル基である。 R^{11} はメチル基、ヒドロキシメチル基、 C_1-C_6 アルカノイルオキシメチル基またはアロイルオキシメチル基である。)で表される基である。)で表される化合物またはその塩に関する。

第四には、ルイスX誘導体の合成中間体として有用な一般式

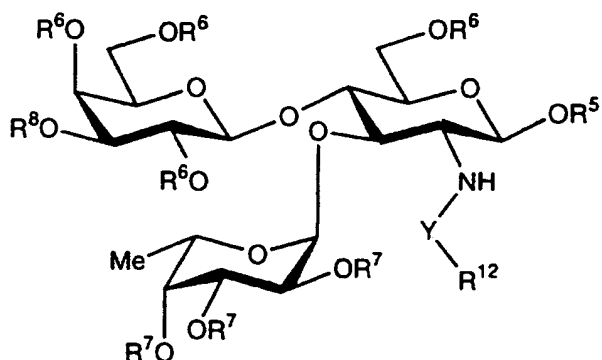


(式中、 R^5 、 R^6 および R^8 は前述と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩に関する。

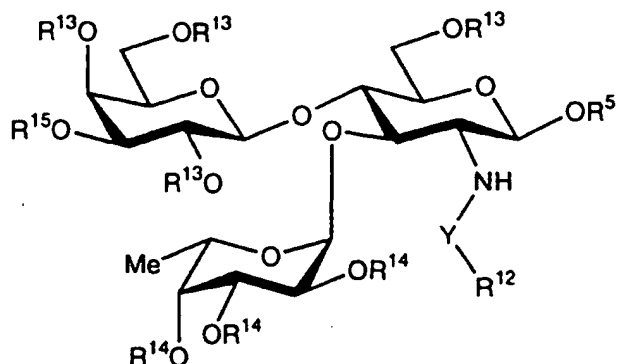
第五には、一般式



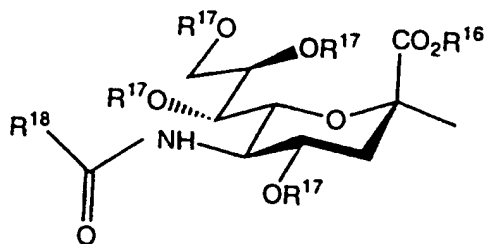
(式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前述と同意義を示す。)で表される化合物のアミノ基を適宜修飾して、一般式



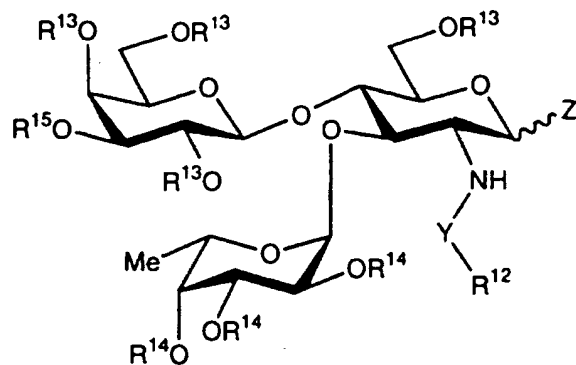
(式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前述と同意義を示す。YはC(O)、SO₂、C(O)NH、C(O)OあるいはC(O)Sである。R¹²はC₁-C₆アルキル基、アリール基、置換されたアリール基またはアリールC₁-C₆アルキル基である。)で表される化合物となし、次いでこれをO-アシル化反応(R^8 が水素原子の場合には、エステル化反応も)に付し(R^6 、 R^7 および R^8 のいずれもが水素原子ではなく、かつ R^8 が未保護の水酸基を有さない基である場合には本O-アシル化反応を行う必要はない)、一般式



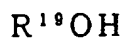
(式中、 R^5 、 Y および R^{12} は前述と同意義を示す。 R^{13} および R^{14} は C_1 — C_6 アルカノイル基またはアロイル基である。 R^{15} は C_1 — C_6 アルカノイル基、アロイル基または一般式



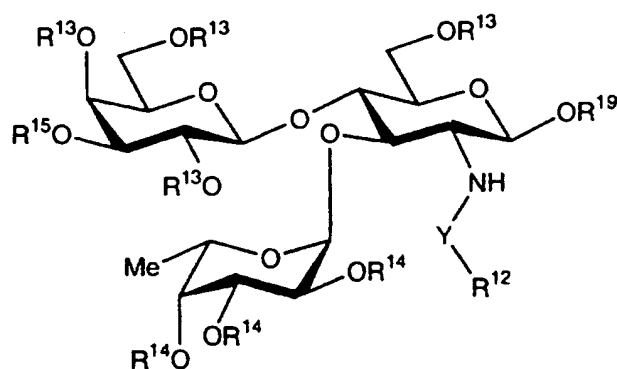
(式中、 R^{16} は C_1 — C_6 アルキル基である。 R^{17} は C_1 — C_6 アルカノイル基またはアロイル基である。 R^{18} はメチル基、 C_1 — C_6 アルカノイルオキシメチル基またはアロイルオキシメチル基である。) で表される基である。
) で表される化合物となし、ついでこの還元末端の2-トリ (C_1 — C_4 アルキル/フェニル) シリルエチルオキシ基を適宜脱離基に変換して、一般式



(式中、 R^{13} 、 R^{15} 、 Y 、 R^{14} 、および R^{12} は前述と同意義を示す。 Z は脱離基である。)で表される化合物となし、ついでこれを一般式

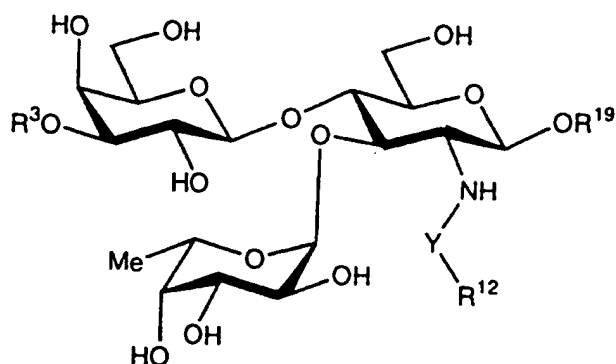


(式中、 R^{19} は無置換の C_1-C_{18} アルキル基、アリール基もしくはアリール C_1-C_{12} アルキル基、または置換基を有する C_1-C_{18} アルキル基、アリール基もしくはアリール C_1-C_{12} アルキル基である。)で表される化合物とグリコシル化して、一般式



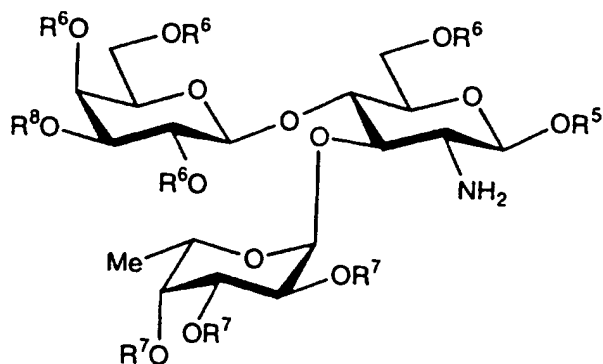
(式中、 R^{13} 、 R^{15} 、 Y 、 R^{14} 、 R^{12} および R^{19} は前述と同意義を示す。)で表わされる化合物となし、ついでこれを加水分解することを特徴とする、

一般式

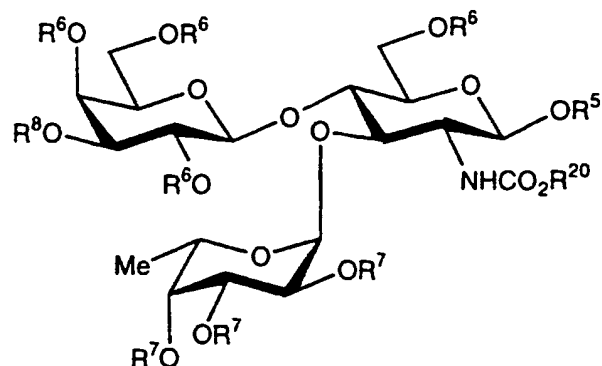


(式中、 R^3 、 Y 、 R^{12} および R^{19} は前述したものと同意義を示す。) で表されるルイスX誘導体を製造する方法に関する。

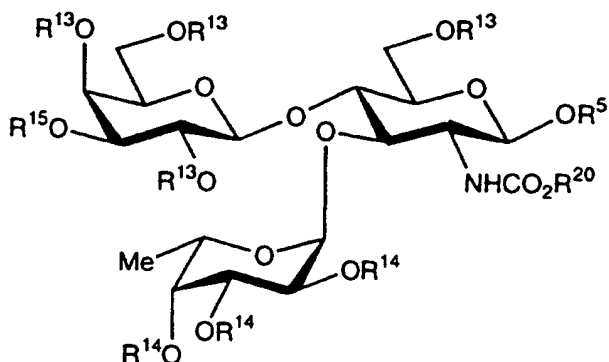
第六には、一般式



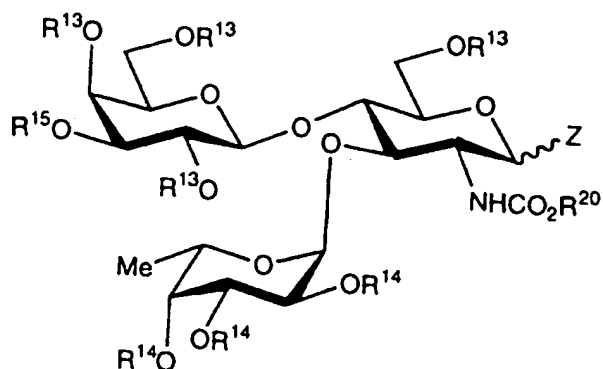
(式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前述と同意義を示す。) で表される化合物のN原子を適宜保護して、一般式



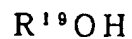
(式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前述と同意義を示す。 R^{20} はアリル基、 t -ブチル基またはベンジル基である。)で表される化合物となし、次いでこれを O -アシル化反応(R^8 が水素原子の場合には、エステル化反応も)に付し(R^6 、 R^7 および R^8 のいずれもが水素原子ではなく、かつ R^8 が未保護の水酸基を有さない基である場合には本 O -アシル化反応を行う必要はない)、一般式



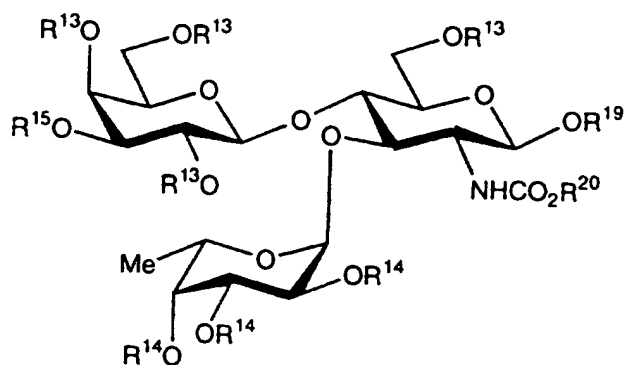
(式中、 R^5 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} および R^{20} は前述と同意義を示す。)で表される化合物となし、次いでこの還元末端の2-トリ(C_1 - C_4 アルキル/フェニル)シリルエチルオキシ基を適宜脱離基に変換して、一般式



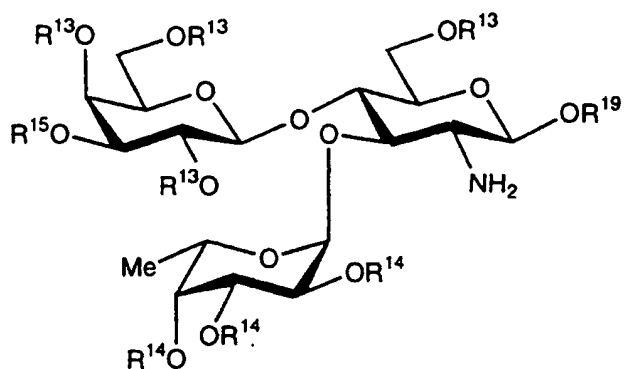
(式中、 R^{13} 、 R^{15} 、 R^{14} 、 R^{20} および Z は前述と同意義を示す。)で表される化合物となし、ついでこれを一般式



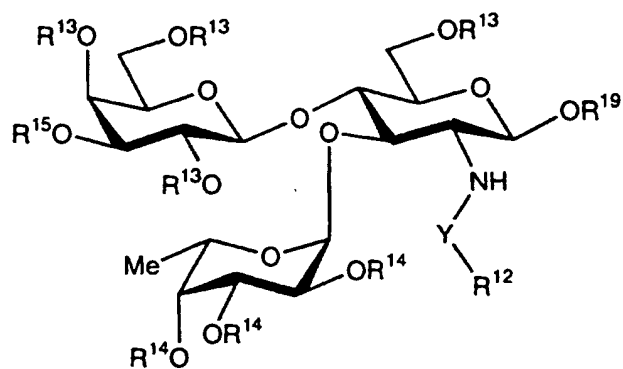
(式中、 R^{19} は前述と同意義を示す。)で表される化合物とグリコシル化して、一般式



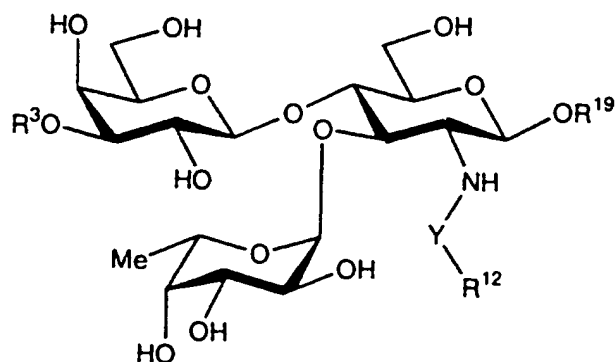
(式中、 R^{13} 、 R^{15} 、 R^{14} 、 R^{19} および R^{20} は前述と同意義を示す。)で表される化合物を得て、引き続きN-脱保護反応を行って、一般式



(式中、 R^{13} 、 R^{15} 、 R^{14} および R^{19} は前述と同意義を示す。) で表される化合物を得、さらにこの化合物のアミノ基を適宜修飾して、一般式

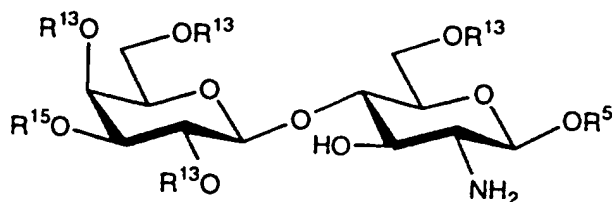


(式中、 R^{13} 、 R^{15} 、 R^{14} 、 R^{12} 、Yおよび R^{19} は前述と同意義を示す。) で表される化合物となし、次いでこれを加水分解することを特徴とする、一般式

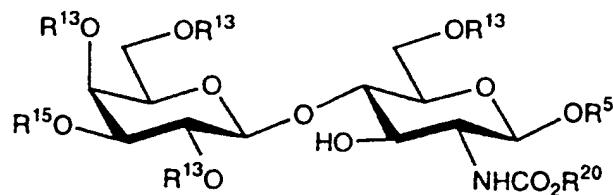


(式中、 R^{12} 、 R^{19} 、 Y および R^3 は前述したものと同意義を示す。) で表されるルイスX誘導体を製造する方法に関する。

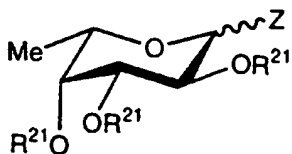
第七には、一般式



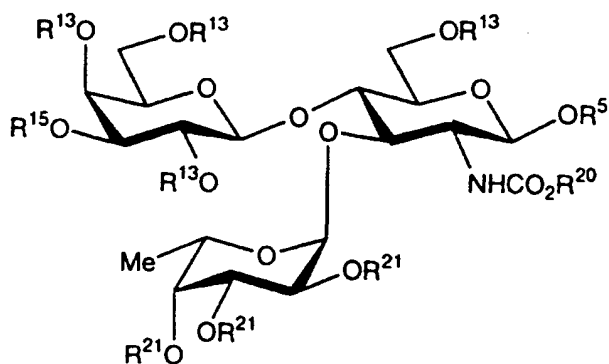
(式中、 R^5 、 R^{13} および R^{15} は前述と同意義を示す。) で表される化合物のN原子を適宜保護して、一般式



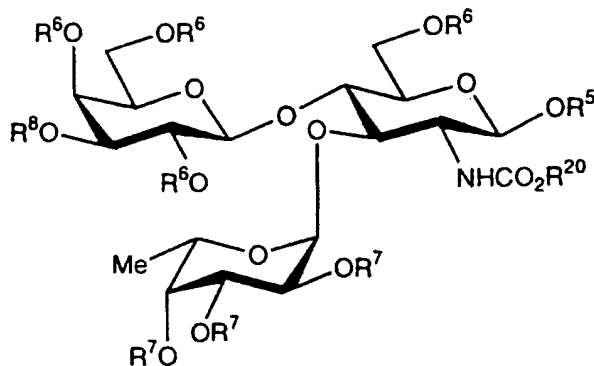
(式中、 R^5 、 R^{13} 、 R^{15} および R^{20} は前述と同意義を示す。) で表される化合物となし、次いでこれを、一般式



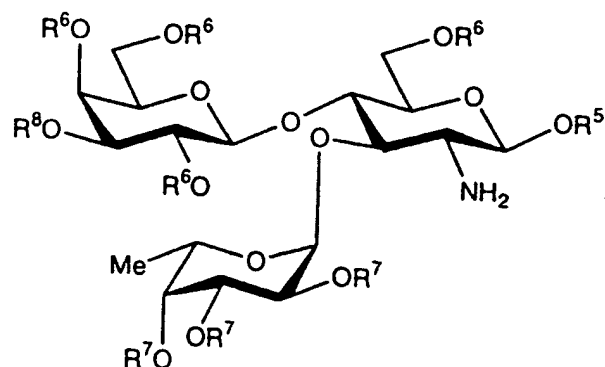
(式中、Zは前述と同意義を示す。R²¹はC₁–C₆アルカノイル基、アロイル基、ベンジル基または置換ベンジル基である。)で表されるL-フコピラノシル誘導体とのグリコシル化反応に供して、一般式



(式中、R⁵、R¹³、R²⁰、R¹⁵およびR²¹は前述と同意義を示す。)で表される化合物を得、次いで必要に応じて、保護基を脱保護して(特にR²¹がベンジル基または置換ベンジル基である場合には、必ず脱保護して)、一般式

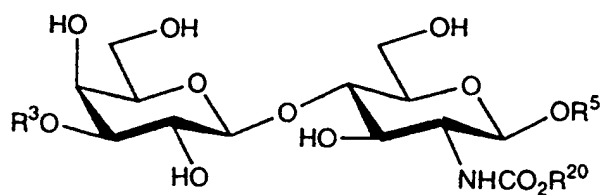


(式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{20} および R^8 は前述と同意義を示す。) で表される化合物となした後、引き続きN-脱保護反応を行うことを特徴とする、一般式

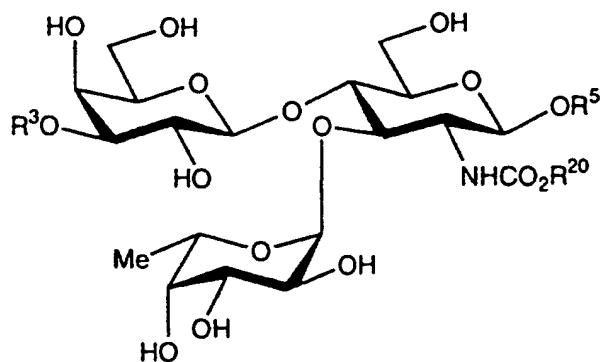


(式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前述と同意義を示す。) で表される化合物の製造方法に関する。

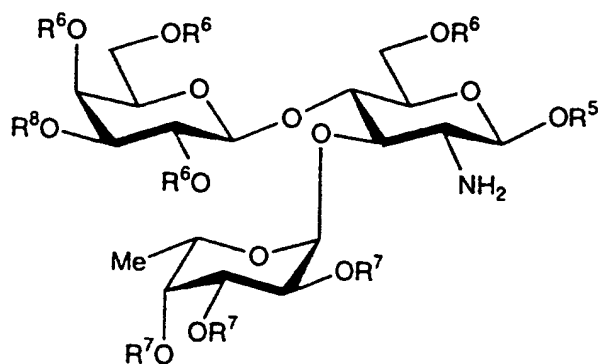
第八には、一般式



(式中、 R^5 、 R^3 および R^{20} は前述と同意義を示す。) で表される化合物を、フコース転移酵素を用いてGDP-フコースと反応させて、一般式

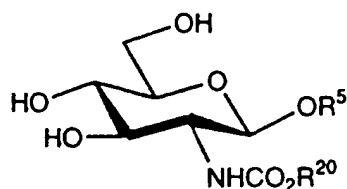


(式中、 R^5 、 R^3 および R^{20} は前述と同意義を示す。)で表される化合物となし、必要に応じてO-アシル化反応およびカルボキシル基のエステル化反応に付した後、引き続きN-脱保護反応を行うことを特徴とする、一般式

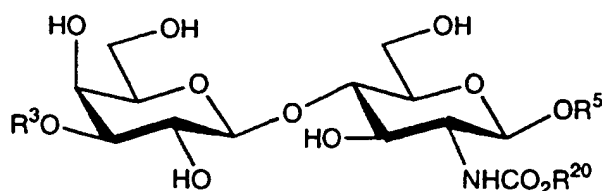


(式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前述と同意義を示す。)で表される化合物の製造方法に関する。

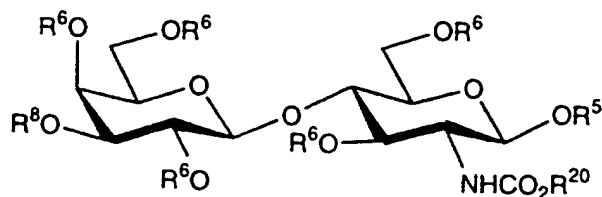
そして第九には、一般式



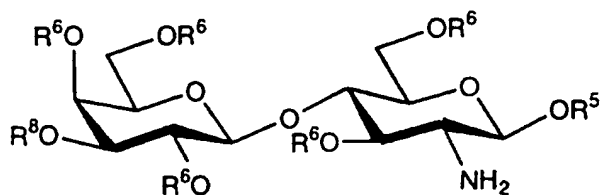
(式中、 R^5 および R^{20} は前述と同意義を示す。)で表されるグルコサミン誘導体を、ガラクトース転移酵素を用いてUDP-ガラクトースと反応させ、更に、必要に応じて、シアル酸転移酵素を用いてCMP-N-アセチルノイラミン酸と反応させることにより、一般式



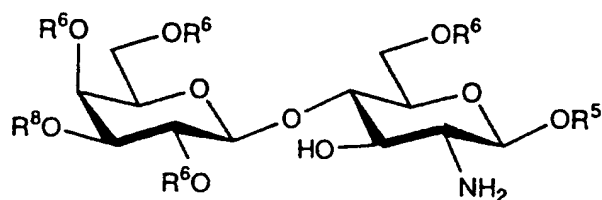
(式中、 R^5 、 R^{20} および R は前述と同意義を示す。)で表される化合物となし、次いで、必要に応じて、これをO-アシル化反応(必要に応じ、カルボキシル基のエステル化反応も)に付し、一般式



(式中、 R^5 、 R^6 、 R^{20} および R^8 は前述と同意義を示す。)で表される化合物となし、引き続きN-脱保護反応に付し、一般式



(式中、 R^5 、 R^6 および R^8 は前述と同意義を示す。)で表される化合物となし、次いでこれを、位置選択的な脱アシル化反応に付すことを特徴とする、一般式



(式中、 R^5 、 R^6 および R^8 は前述と同意義を示す。)で表される化合物の製造方法に関する。

本発明における置換基を、以下に説明する。

R^{19} における置換基とは、例えば、上述の置換基Xを表す。

式中、 R^1 、 R^{19} およびXにおける C_1-C_{18} アルキル基または C_1-C_{18} アルキルとは、炭素数1～18個からなる直鎖状ないしは分枝状のアルキル基、シクロアルキル基、(シクロアルキル)アルキル基または(シクロアルキル)シクロアルキル基であり、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、2-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、3-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、4-ヘプチル基、オクチル基、ノニル

基、5-ノニル基、デシル基、ウンデシル基、6-ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、7-トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、8-ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、9-ヘプタデシル基、オクタデシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、(4-シクロヘキシル)シクロヘキシル基等が挙げられる。

R^1 および R^{19} におけるアリール C_1-C_{12} アルキル基とは、例えば、フェニル C_1-C_{12} アルキル基、すなわち、末端にフェニル基を有する炭素数1~12個からなる直鎖状ないしは分枝状のアルキル基であり、具体的には、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、フェニルヘプチル基、フェニルオクチル基、フェニルノニル基、フェニルデシル基、フェニルウンデシル基、フェニルドデシル基等を挙げることができる。

Xにおけるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

Xにおける C_1-C_{18} アルコキシ基とは、炭素数1~18個からなる直鎖状、分枝状ないしは環状のアルコキシ基であり、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基、ノニルオキシ基、デシルオキシ基、ウンデシルオキシ基、ドデシルオキシ基、トリデシルオキシ基、テトラデシルオキシ基、ペンタデシルオキシ基、ヘキサデシルオキシ基、ヘプタデシルオキシ基、オクタデシルオキシ基、等が挙げられる。

R^1 、 R^2 、 R^{12} 、 R^{19} およびXにおけるアリール基またはアリールと

は、炭化水素、酸素原子を一つ含む炭化水素、硫黄原子を一つ含む炭化水素、窒素原子を一つ含む炭化水素、あるいは窒素原子を二つ含む炭化水素のいずれかが環をなすことにより形成される、五員単環式、六員単環式、六員環と五員環が縮合した縮合多環式、あるいは六員環同士が縮合した縮合多環式の芳香環基を意味する。すなわち、例えばフェニル基等の単環式芳香族炭化水素基、例えばナフチル基、アントラセニル基（アンスリル基）、フェナンスレニル基等の縮合多環式芳香族炭化水素基、例えばフリル基、チエニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ベンゾフラニル（ベンゾ〔b〕フラニル）基、イソベンゾフラニル（ベンゾ〔c〕フラニル）基、ベンゾチエニル（ベンゾ〔b〕チエニル）基、イソベンゾチエニル（ベンゾ〔c〕チエニル）基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キノキサリニル基、ナフチリジニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基等の酸素原子、硫黄原子あるいは1ないし2個の窒素原子を含む芳香族複素環式基などが挙げられる。基を形成するにあたっての結合枝の位置は、取り得る全ての位置より任意に選択することができる。なお、 R^1 におけるアリール基としてはフェニル基が好ましい。

Xにおける C_1-C_{18} アルカノイル基または C_1-C_{18} アルカノイルとは、炭素数1～18個からなる直鎖状または分枝状のアルキルカルボニル基、もしくはシクロアルカンカルボニル基である。具体的には、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ペンタノイル基、イソペンタノイル基、ネオペンタノイル基、ヘキサノイル基、ヘプタノイル基、オクタノイル基、ノニル基、デカノイル基、ウンデカノイル基、ドデカノイル基、トリデカノイル基、テトラデカノイル基、ペンタデカノイル基、ヘキサデカノイル基、ヘプタデカノイル基、オクタデカノイル基、シクロペンタンカルボニ

ル基、シクロヘキサンカルボニル基、等が挙げられる。

Xにおけるアロイル基とは、アリールカルボニル基と同意義である。

Xにおける C_1-C_{18} アルカノイルアミノ基とは、 C_1-C_{18} アルキルカルボキサミド基と同意義であり、炭素数1~18個からなる直鎖状または分枝状のアルカイノル、もしくはシクロアルカンカルボニルが置換したアミノ基であり、具体的には、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、ペンタノイルアミノ基、シクロペンタンカルボキサミド基、ヘキサノイルアミノ基、シクロヘキサンカルボキサミド基、ヘプタノイルアミノ基、オクタノイルアミノ基、ノナノイルアミノ基、デカノイルアミノ基、ウンデカノイルアミノ基、ドデカノイルアミノ基、トリデカノイルアミノ基、テトラデカノイルアミノ基、ペンタデカノイルアミノ基、ヘキサデカノイルアミノ基、ヘプタデカノイルアミノ基、オクタデカノイルアミノ基等が挙げられる。

Xにおけるモノ(C_1-C_{18} アルキル)カルバモイル基とは、モノ(C_1-C_{18} アルキル)アミノカルボニル基と同意義であり、炭素数1~18個からなる直鎖状または分枝状のアルキルアミノもしくはシクロアルキルアミノが置換したカルボニル基であり、具体的には、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、ペンチルカルバモイル基、シクロペンチルカルバモイル基、ヘキシルカルバモイル基、シクロヘキシルカルバモイル基、ヘプチルカルバモイル基、オクチルカルバモイル基、ノニルカルバモイル基、デシルカルバモイル基、ウンデシルカルバモイル基、ドデシルカルバモイル基、トリデシルカルバモイル基、テトラデシルカルバモイル基、ペンタデシルカルバモイル基、ヘキサデシルカルバモイル基、ヘプタデシルカルバモイル基、オクタデシルカルバモイル基等が挙げられる。

Xにおけるジ(C₁–C₁₈アルキル)カルバモイル基とは、ジ(C₁–C₁₈アルキル)アミノカルボニル基と同意義であり、例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が挙げられる。

また、置換基Xのアルキル鎖上あるいはアリール環上に、さらに1回あるいは2回上述の置換基が置換した基もまた、置換基Xに含まれる。具体的には、例えば、2–(2–エトキシエチル)オキシ基(3–オキサベンチルオキシ基)、3, 6–ジオキサオクチルオキシ基、3, 6, 9–トリオキサウンデシルオキシ基、(3, 4, 5–トリメトキシベンジル)オキシ基、(2–ベンジルオキシエチル)オキシ基、[2–(3, 4, 5–トリメトキシベンジル)オキシエチル]オキシ基、7–フェニル–3, 6–ジオキサヘプチルオキシ基、(2–ヒドロキシエチル)オキシ基、[2–(2–ヒドロキシエチル)オキシエチル]オキシ基(8–ヒドロキシ–3, 6–ジオキサオクチルオキシ基)、11–ヒドロキシ–3, 6, 9–トリオキサウンデシルオキシ基等を例示することができる。

上述した置換基Xの、アルキル鎖上あるいはアリール環上における置換位置としては、糖鎖還元末端の酸素原子と直接結合する炭素原子を除く、全ての炭素原子上が可能である。

これらの置換基Xは、かかるアルキル鎖上あるいはアリール環上に、単にひとつのみならず、複数個(2～5個)置換することもでき、その置換基の種類は、同種のものでも異種のものでもよい。

X、R²およびR^{1,2}におけるアリールC₁–C₆アルキル基またはアリールC₁–C₆アルキルとは、例えば、フェニルC₁–C₆アルキル基、すなわち、末端にフェニル基を有する炭素数1～6個からなる直鎖状ないしは分枝状のアルキル基であり、具体的には、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキ

シル基等を挙げることができる。

R^2 および R^{12} における置換されたアリール基とは、以下に述べる置換基のうち1ないし数種を、1ないし複数個、芳香環上に有するアリール基である。かかる置換基としては、ハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、3-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、4-ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、5-ノニル基、デシル基、ウンデシル基、6-ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、7-トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、8-ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、9-ヘプタデシル基、オクタデシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、(4-シクロヘキシル)シクロヘキシル基等の炭素数1~18個のアルキル基、フェニル基、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基、ノニルオキシ基、デシルオキシ基、ウンデシルオキシ基、ドデシルオキシ基、トリデシルオキシ基、テトラデシルオキシ基、ペンタデシルオキシ基、ヘキサデシルオキシ基、ヘプタデシルオキシ基、オクタデシルオキシ基等の炭素数1~18個のアルコキシ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、(置換ベンジル)オキシ基、アミノ基、ベンジルアミノ基、(置換ベンジル)アミノ基、炭素数1~18個のモノアルキルアミノ基、各々が炭素数1~18個のジアルキルアミノ基、アルキル鎖の炭素数が1~18個のアルキルベンジルアミノ基、例えばアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、バレリルア

ミノ基、ペンタノイルアミノ基、シクロペンタンカルボキサミド基、ヘキサノイルアミノ基、シクロヘキサンカルボキサミド基、ヘプタノイルアミノ基、オクタノイルアミノ基、ノナノイルアミノ基、デカノイルアミノ基、ウンデカノイルアミノ基、ドデカノイルアミノ基、トリデカノイルアミノ基、テトラデカノイルアミノ基、ペンタデカノイルアミノ基、ヘキサデカノイルアミノ基、ヘプタデカノイルアミノ基、オクタデカノイルアミノ基等の炭素数1～18個のアルカノイルアミノ基（アルキルカルボキサミド基）、例えばベンゾイルアミノ基、ナフトイルアミノ基等の炭素数1～12個のアロイルアミノ基、カルボキシル基、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、ペンチルカルバモイル基、シクロペンチルカルバモイル基、ヘキシルカルバモイル基、シクロヘキシルカルバモイル基、ヘプチルカルバモイル基、オクチルカルバモイル基、ノニルカルバモイル基、デシルカルバモイル基、ウンデシルカルバモイル基、ドデシルカルバモイル基、トリデシルカルバモイル基、テトラデシルカルバモイル基、ペンタデシルカルバモイル基、ヘキサデシルカルバモイル基、ヘプタデシルカルバモイル基、オクタデシルカルバモイル基等のアルキル部分の炭素数が1～18個のアルキルカルバモイル基（アルキルアミノカルボニル基）、アリールカルバモイル基、炭素数が1～18個のアルキルチオ基、アリールチオ基、炭素数が1～18個のアルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、シアノ基、ニトロ基等を挙げることができる。

R^9 、 R^{12} および R^{16} における C_1 – C_6 アルキル基とは、炭素数1～6個からなる直鎖状または分枝状のアルキル基であり、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基等

が挙げられる。

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{17} 、 R^{18} および R^{21} における C_1-C_6 アルカノイル基または C_1-C_6 アルカノイルとは、炭素数1～6個からなる直鎖状または分枝状のアルキルカルボニル基であり、そのアルキル部分は1または複数個のハロゲン原子等により置換されていてもよい。具体的には、ホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、トリクロロアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ペンタノイル基、イソペンタノイル基、ネオペンタノイル基等が挙げられ、特に好適には、アセチル基、クロロアセチル基、トリクロロアセチル基およびピバロイル基が挙げられる。

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{17} 、 R^{18} および R^{21} におけるアロイル基またはアロイルとは、アリールカルボニル基と同意義であり、そのアリール部分は上に述べた如き置換されたアリール基であってもよい。

R^{21} における置換ベンジル基とは、フェニル環上にハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1～6個からなるアルコキシ基等の置換基を有するベンジル基であり、具体的には、4-ブロモベンジル基、4-ニトロベンジル基、4-メトキシベンジル基等が挙げられる。中でも4-メトキシベンジル基が好ましい。

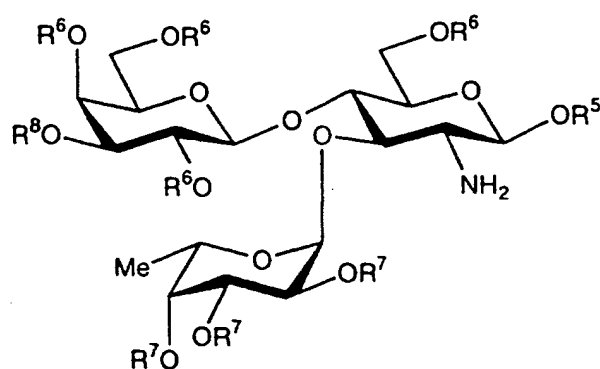
式中の R^5 は、2-トリ (C_1-C_4 アルキル/フェニル) シリルエチル基を意味する。ここで、2-トリ (C_1-C_4 アルキル/フェニル) シリルエチル基とは、同種または異種の C_1-C_4 アルキル基またはフェニル基が珪素原子上に計3個置換した2-シリルエチル基を意味し、具体的には、2-トリメチルシリルエチル基、2-トリエチルシリルエチル基、2- (ト

リイソプロピルシリル) エチル基、2-(*t*-ブチルジメチルシリル) エチル基、2-トリフェニルシリルエチル基、2-(ジフェニルメチルシリル) エチル基、2-(*t*-ブチルジフェニルシリル) エチル基などを挙げることができる。

式中のZにおける脱離基としては、具体的には、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等のハロゲン原子、例えばアセトキシ基、プロポキシ基等の炭素数1～6個からなるアルカノイルオキシ基、例えばベンゾイルオキシ基等のアロイルオキシ基、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基等の炭素数1～6個からなる直鎖状あるいは分枝状のアルキルチオ基、フェニルチオ基、ピリジルチオ基、フェニルスルフィニル基、フェニルセレニル基、例えばアセトイミデート基、トリクロロアセトイミデート基、N-メチルアセトイミデート基等のイミデート基、例えばジメチルホスホリル基、ジエチルホスホリル基等の炭素数1～6個のアルキル基からなるジアルキルホスホリル基、ジフェニルホスホリル基等が挙げられる。

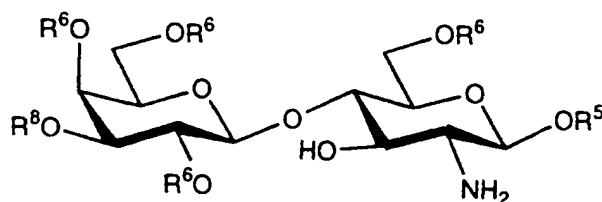
本発明のルイスX誘導体の塩としては、ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等が挙げられる。

また、一般式



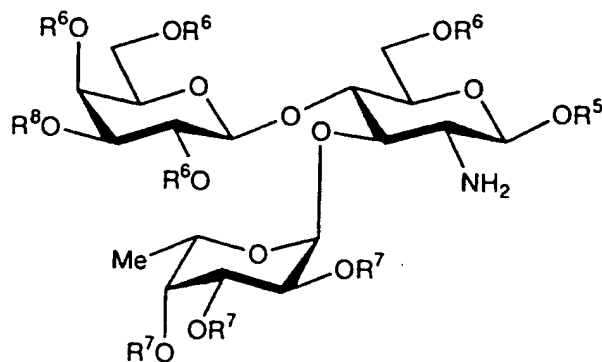
(式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前述と同意義を示す。)

および、一般式



(式中、 R^5 、 R^6 および R^8 は前述と同意義を示す。)で表される化合物については、酸付加塩、すなわち、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機塩、例えば、蟻酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、マンデル酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩等のモノまたはジカルボン酸塩などとしてこれらを得ることができる。

本発明者らは、一般式

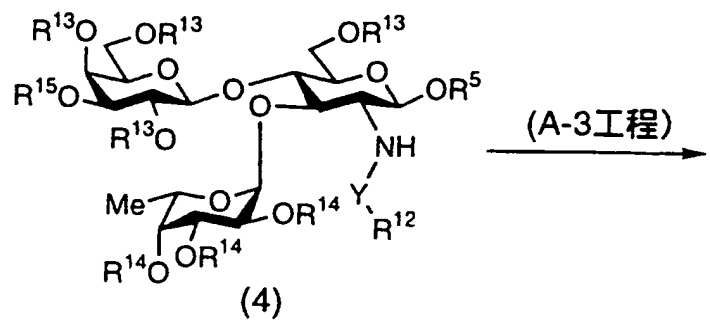
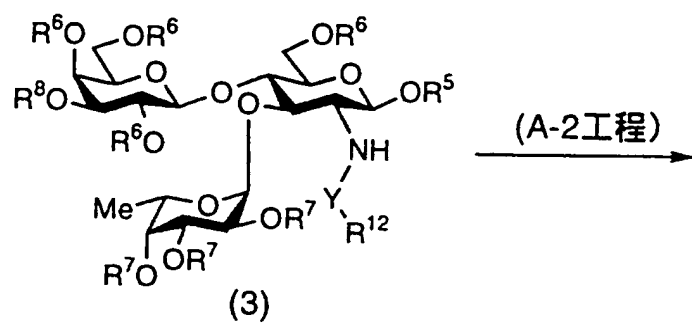
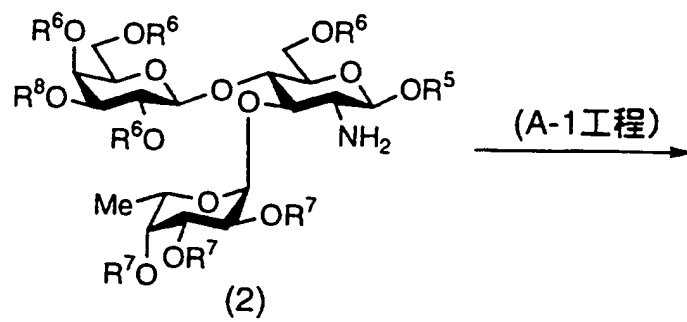


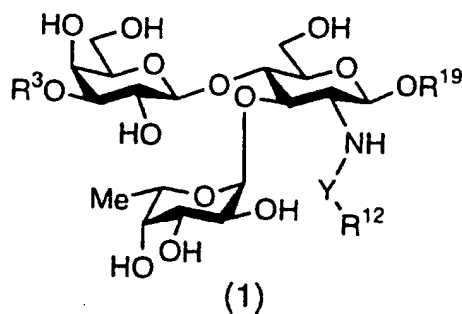
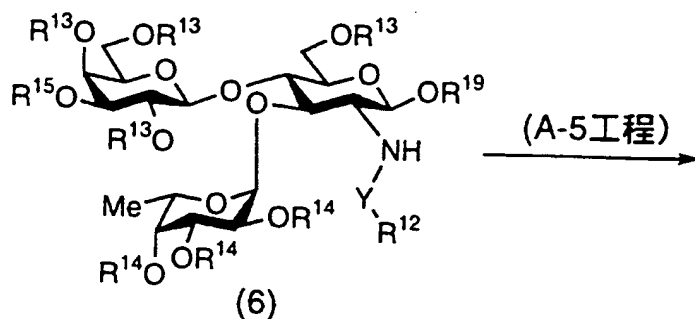
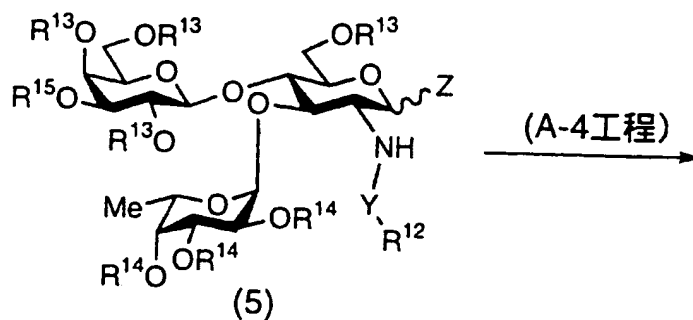
(式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前述と同意義を示す。)で表される化合物、すなわち、2-三置換シリルエチル β -D-ガラクトピラノシル

— (1 → 4) — O — [α-L-フコピラノシル— (1 → 3) — O] — (β-D-グルコサミノピラノシド) 誘導体が、O-グリコシドおよびN-置換基を種々変換したルイスX及びシアリルルイスX誘導体の製造に有用な化合物であることを見出し、本発明化合物の製造に用いた。

すなわち、かかるルイスX誘導体(1)は、化合物(2)より、以下に記載する方法によって製造することができる。

〔スキーム A〕





(式中、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹²、Y、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、Z、R¹⁹およびR³は前述と同意義を示す。)

(A-1工程)

化合物(2)を種々の反応条件下で親電子剤と反応させることにより、化合物(3)を製造することができる。

塩基の存在下で反応せしめる場合の親電子剤としては、前記のR¹²で表

される置換基を含むカルボン酸ハライド、カルボン酸無水物、ハロギ酸エステル、ピロカーボネート、スルホン酸ハライド、あるいはスルホン酸無水物等を用いることができる。ハライドのハロゲン原子としては塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

塩基としては、炭酸ナトリウムや炭酸カリウムなどの炭酸塩、水酸化ナトリウムや水酸化カリウムなどの水酸化物、重炭酸ナトリウムや重炭酸カリウムなどの重炭酸塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、あるいはトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデセン (DBU)、ヘキサメチルジシラザンリチウムなどの有機塩基等を用いることができる。

中性条件下で反応せしめる場合の親電子剤としては、前記のR¹²で表される置換基を含むイソシアネート、イソチオシアネート等を用いることができる。

縮合剤共存下で反応せしめる場合の親電子剤としては、前記のR¹²で表される置換基を含むカルボン酸、スルホン酸、チオカルボン酸等を用いることができる。

縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIPC)、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド (WSC I) およびその塩酸塩 (WSC · HCl)、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) 等を用いることができる。これらは単独で、あるいはN-ヒドロキシスクシンイミド (HONSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、3-ヒドロキシー-4-オキソ-3, 4-ジヒ

ドロー 1, 2, 3-ベンゾトリアジン (H O O b t) 等と組み合わせて用いる。

反応は溶媒中で行うのが好ましく、溶媒としては塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンなどの芳香族系溶媒、ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセトニトリルなどの極性非プロトン性溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒、アセトン、水などが挙げられる。これらは単独もしくは混合溶媒として使用される。

反応温度は -70°C から 100°C 、好ましくは 0°C から 60°C （もしくは溶媒の沸点）の範囲で選ばれる。

反応時間は主に反応温度、使用される原料化合物、試剤、溶媒等により左右されるが、通常1時間から2日間である。

ただし、化合物 (2) がいずれかの位置に水酸基を有する場合には、すなわち、 R^6 、 R^7 、 R^8 のいずれかが水素原子であるか、あるいは R^8 が未保護のカルボキシル基または水酸基を有する場合には、反応条件により酸素原子上への親電子剤の反応も同時に進行する場合がある。酸素原子上への反応を避けるためには、中性条件下、あるいは塩基として重炭酸ナトリウムや重炭酸カリウムなどの重炭酸塩を用いて、親電子剤と反応させるのが好ましい。

(A-2工程)

上記で得られた化合物 (3) を、塩基の存在下、アシル化剤と反応させることにより、化合物 (4) を製造することができる。

アシル化剤としては、前記の R^{13} ないしは R^{14} で表されるアシル基に相応するカルボン酸ハライド、カルボン酸無水物等を用いることができる。ハライドのハロゲン原子としては塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

塩基としては、炭酸ナトリウムや炭酸カリウムなどの炭酸塩、水酸化ナトリウムや水酸化カリウムなどの水酸化物、重炭酸ナトリウムや重炭酸カリウムなどの重炭酸塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、あるいはトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデセン (DBU)、ヘキサメチルジシラザンリチウムなどの有機塩基等を用いることができる。

反応は溶媒中で行うのが好ましく、溶媒としては塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンなどの芳香族系溶媒、ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセトニトリルなどの極性非プロトン性溶媒などが挙げられる。これらは単独もしくは混合溶媒として使用される。

反応温度は -70°C から 100°C 、好ましくは 0°C から 60°C (もしくは溶媒の沸点) の範囲で選ばれる。

反応時間は主に反応温度、使用される原料化合物、試剤、溶媒等により左右されるが、通常1時間から2日間である。

なお、化合物(3)がカルボキシ基を有する場合には、すなわち R^9 が水素原子である場合には、本工程を行うに先立ち、その保護を行う必要がある。カルボキシ基の C_1-C_6 アルキル基による保護法としては、例え

ばジアゾメタン、ジアゾエタン等のジアゾアルカンと反応させるか、あるいは縮合剤および有機塩基の存在下、相当するアルコールと反応させる。

縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIPC)、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド (WSC I) およびその塩酸塩 (WSC · HCl)、ベンゾトリアゾール-1-イル-トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) 等を用いることができる。これらは単独で、あるいはN-ヒドロキシスクシンイミド (HONSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン (HOObt) 等と組み合わせて用いる。

有機塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセン (DBU) などを挙げることができる。

反応は溶媒中で行うのが好ましく、溶媒としては塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンなどの芳香族系溶媒、ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセトニトリルなどの極性非プロトン性溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒、アセトン、水などが挙げられる。これらは単独もしくは混合溶媒として使用される。

反応温度は -70°C から 100°C 、好ましくは 0°C から 60°C （もしくは溶媒の沸点）の範囲で選ばれる。

反応時間は主に反応温度、使用される原料化合物、試剤、溶媒等により左右されるが、通常1時間から2日間である。

ただし、 R^6 、 R^7 、 R^8 のいずれが水素原子でなく、且つ、 R^8 が未保護のカルボキシル基および水酸基をひとつも有さない場合には、化合物(3)と化合物(4)は全く等価であり、本工程は何ら行う必要がない。
(A-3工程)

上記の方法により得られた化合物(4)は、Magnusson らの方法により(J. Org. Chem., 55, 3181 (1990))、触媒量のルイス酸の存在下、1,1-ジハロメチルメチルエーテルなどのハロゲン化試剤で処理することにより、対応する糖ハライド体(5)に導くことができる。ハライドのハロゲン原子としては塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

あるいは、Magnusson らの別の方法に従って(J. Org. Chem., 53, 5629 (1988))、ルイス酸の存在下に酸無水物と反応させるか、あるいはプロトン酸と反応させることにより、1-O-アシル化糖(5)あるいは1-OH体へと導くことができる。

用いるルイス酸としては、例えば塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛、塩化第一スズ、臭化第一スズ、ヨウ化第一スズ、塩化第二スズ、臭化第二スズ、ヨウ化第二スズ、四塩化チタン、四臭化チタン、四ヨウ化チタン、塩化第二鉄、臭化第二鉄、ヨウ化第二鉄、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、ヨウ化アルミニウム、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(TMSトリフラート)、スズトリフラート、エーテル性三フッ化ホウ素などを挙げるができる。

一方、プロトン酸としては、例えば、蟻酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、

メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、塩酸、過塩素酸、硫酸等を用いることができる。

ルイス酸を用いる場合の使用量は、通常0.001～3当量である。一方、プロトン酸を用いる場合には、通常0.01当量以上であり、時に反応溶媒を兼ねて大過剰に用いる。

反応は無溶媒下、あるいは溶媒中で行われ、用いる溶媒としてはクロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンなどの芳香族系溶媒、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセトニトリル、ニトロメタンなどの極性非プロトン性溶媒などが挙げられる。これらは単独もしくは混合溶媒として使用される。

反応温度は-70℃から100℃、好ましくは-20℃から60℃（もしくは溶媒の沸点）の範囲で選ばれる。

反応時間は主に反応温度、使用される原料化合物、試剤、溶媒等により左右されるが、通常1時間から3日間である。

これらのハライド体、1-O-アシル化糖もしくは1-OH体は、さらに既知の方法により、アルキルチオ基、フェニルチオ基、ピリジルチオ基、フェニルスルフィニル基、フェニルセレニル基、イミデート基、ジアルキルホスホリル基、あるいはジフェニルホスホリル基など種々の脱離基Zを有する化合物(5)へと変換することもできる（例えば、第4版実験科学講座、26巻、有機合成VII、267～354頁、日本化学会編（1992）を参照のこと）。

(A-4工程)

このようにして得られた化合物(5)を、ルイス酸もしくは金属塩の存在下、各種アルコールもしくはフェノール類と反応させることにより、化合物(6)を製造することができる(例えば、第4版実験化学講座、26巻、有機合成VII、267～354頁、日本化学会編(1992)を参照のこと)。

反応に用いるルイス酸もしくは金属塩としては、塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛、塩化第一スズ、臭化第一スズ、ヨウ化第一スズ、塩化第二スズ、臭化第二スズ、ヨウ化第二スズ、四塩化チタン、四臭化チタン、四ヨウ化チタン、塩化第二鉄、臭化第二鉄、ヨウ化第二鉄、塩化第二銅、臭化第二銅、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、ヨウ化アルミニウム、塩化第二水銀、臭化第二水銀、ヨウ化第二水銀、シアン化第二水銀、酸化水銀、酸化銀、炭酸銀、過塩素酸銀、塩化第一銀、臭化第一銀、ヨウ化第一銀、ケイ酸銀、四フッ化ホウ素酸銀、銀ゼオライト、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(TMSトリフラート)、銀トリフラート、スズトリフラート、メチルトリフラート、無水トリフラート、過塩素酸トリチル、四フッ化珪素、塩化トリメチルシラン、臭化トリメチルシラン、ヨウ化トリメチルシラン、エーテル性三フッ化ホウ素などが挙げられ、必要に応じてこれらを組み合わせて用いることもできる。

反応は溶媒中で行うのが好ましく、用いる溶媒としては塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンなどの芳香族系溶媒、ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、プロピオニトリル、ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロプロパンなどの極性非プロトン性溶媒、もしくはアセトンなどが挙げられる。これらは単独もしくは混合溶媒とし

て使用される。

反応に伴って系内に生成する酸の捕捉剤として、反応系内にN, N, N', N'-テトラメチルウレア、ピリジン、2, 6-ジ-tert-ブチルピリジン、2, 6-ルチジン、2, 4, 6-コリジン、トリエチルアミンあるいはモレキュラーシーブス (MS 3 A、MS 4 AあるいはMS 5 A) 等を共存させてもよい。

反応は無水の条件下で行うことが望ましく、従って、溶媒、試薬、基質、反応容器等について、できる限り水分を除去したほうがよい。場合により、水分除去のため、反応系内にモレキュラーシーブス (MS 3 A、MS 4 AあるいはMS 5 A) または無水硫酸カルシウム等の脱水剤を共存させてもよい。

また、銀塩を用いる反応は、光を遮断して行ったほうがよい。

反応温度は-70℃から100℃、好ましくは-20℃から60℃（もしくは溶媒の沸点）の範囲で選ばれる。

反応時間は主に反応温度、使用される原料化合物、試剤、溶媒等により左右されるが、通常1時間から5日間である。

(A-5工程)

上記で得られた化合物(6)を、溶媒中、塩基性条件下で加水分解することにより、ルイスX誘導体(1)を製造することができる。

塩基としては、炭酸ナトリウムや炭酸カリウムなどの炭酸塩、水酸化ナトリウムや水酸化カリウムなどの水酸化物、重炭酸ナトリウムや重炭酸カリウムなどの重炭酸塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、あるいはトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセン (DBU)、ヘキサメチルジシラザンリチウム、ナトリウムメトキシ

ド、ナトリウムエトキシドなどの有機塩基等を用いることができる。

反応は溶媒中で行うのが好ましく、溶媒としては塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンなどの芳香族系溶媒、ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセトニトリルなどの極性非プロトン性溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒、アセトン、水などが挙げられる。これらは単独もしくは混合溶媒として使用される。

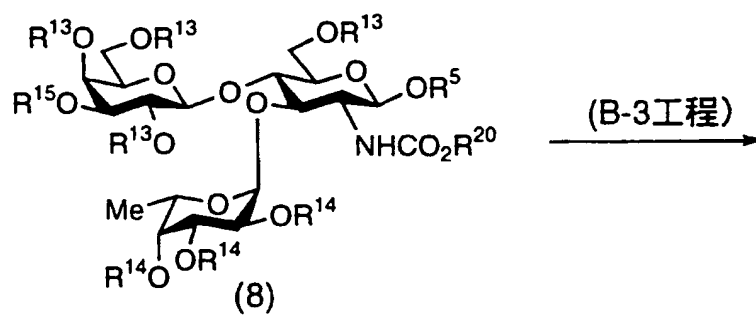
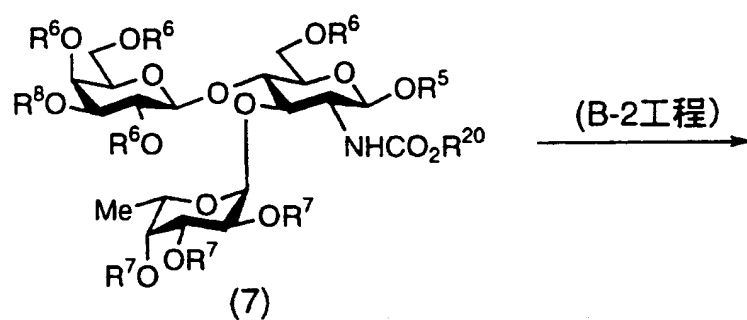
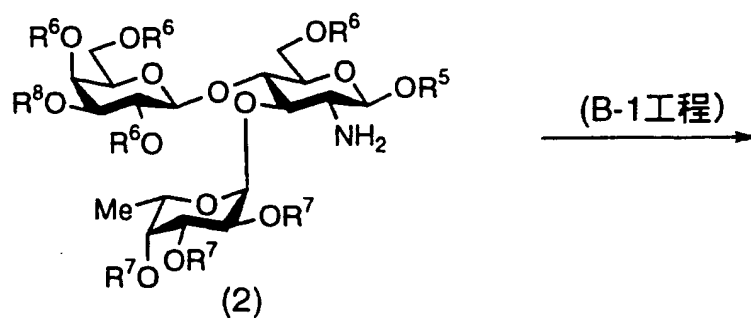
化合物 (6) が保護されたカルボキシル基を有する場合には、水との混合溶媒を用いるか、水酸基の脱保護を行った後に反応系内に水または塩基の水溶液を加えるか、もしくは水酸基の脱保護体を一旦単離した後に水または含水溶媒中で塩基を用いるかのいずれかの方法により、カルボキシル基の脱保護も行うことができる。

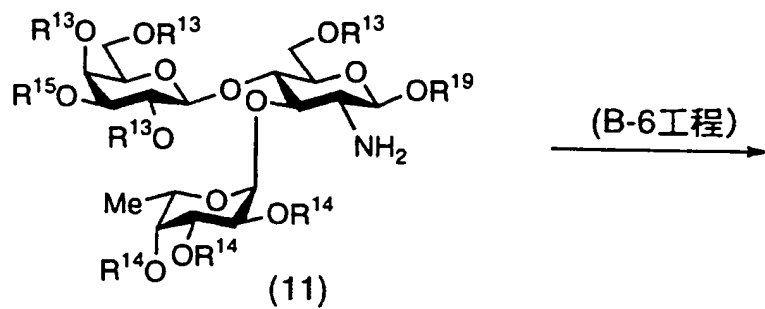
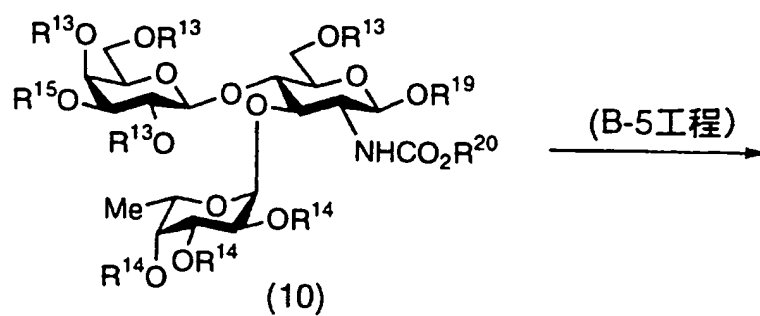
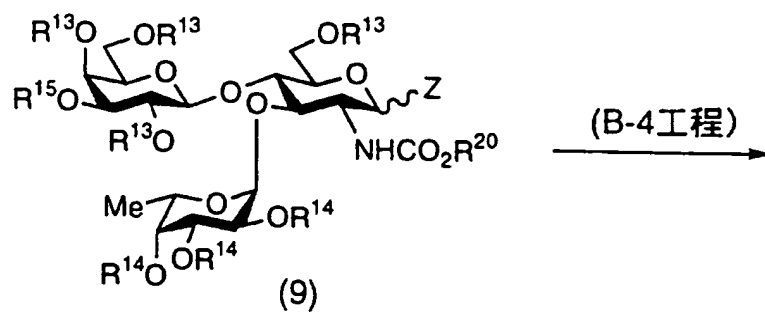
反応温度は -70°C から 100°C 、好ましくは 0°C から 60°C （もしくは溶媒の沸点）の範囲で選ばれる。

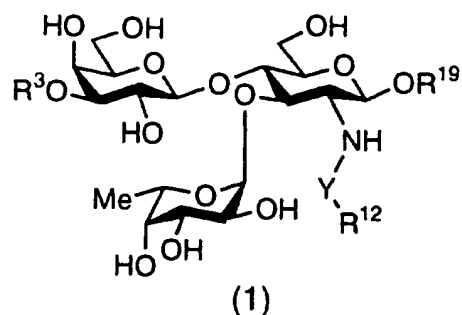
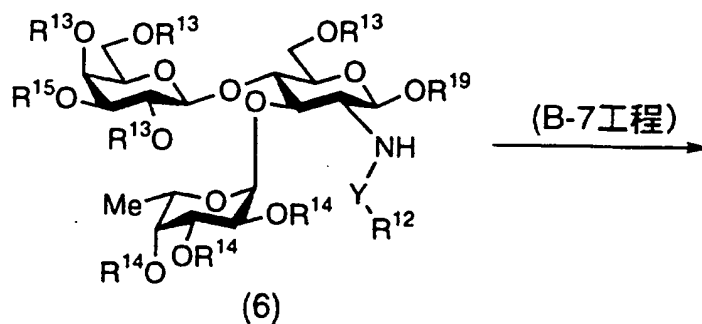
反応時間は主に反応温度、使用される原料化合物、試剤、溶媒等により左右されるが、通常1時間から2日間である。

あるいは、ルイスX誘導体 (1) は、化合物 (2) より以下に記載する方法によっても製造することができる。

[スキーム B]







(式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{20} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 Z 、 R^{19} 、 Y 、 R^{12} および R^3 は前述と同意義を示す。)

(B-1工程)

化合物(2)の窒素原子を、アリルオキシカルボニル基(Alloc)、 t -ブトキシカルボニル基(Boc)あるいはベンジルオキシカルボニル基(Cbz)で保護することにより、化合物(7)を製造することができる。

保護基を導入する場合の試剤としては、相当するハロホルメートやピロカーボメートが用いられる(例えば“Protective Groups in Organic Synthesis”(T. W. Greene, P. G. M. Wuts 共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991))の327~338頁を参照のこと)。

反応は通常、中性条件下もしくは塩基の共存下で行われる。

塩基としては、炭酸ナトリウムや炭酸カリウムなどの炭酸塩、水酸化ナトリウムや水酸化カリウムなどの水酸化物、重炭酸ナトリウムや重炭酸カリウムなどの重炭酸塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、あるいはトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデセン (DBU)、ヘキサメチルジシラザンリチウムなどの有機塩基等を用いることができる。

反応は溶媒中で行うのが好ましく、溶媒としては塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンなどの芳香族系溶媒、ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセトニトリルなどの極性非プロトン性溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒、アセトン、水などが挙げられる。これらは単独もしくは混合溶媒として使用される。

反応温度は-70℃から100℃、好ましくは0℃から60℃（もしくは溶媒の沸点）の範囲で選ばれる。

反応時間は主に反応温度、使用される原料化合物、試剤、溶媒等により左右されるが、通常1時間から1日間である。

(B-2工程)

上記の方法により得られた化合物(7)を用い、A-2工程と同様の方法でアシル化することにより、全ての官能基が保護された化合物(8)を製造することができる。

なお、化合物(7)がカルボキシル基を有する場合には、すなわちR⁹

が水素原子である場合には、本工程を行うに先立ち、A-2工程と同様の方法でその保護を行う。

ただし、R⁶、R⁷、R⁸のいずれもが水素原子でなく、且つ、R⁸が未保護のカルボキシル基および水酸基をひとつも有さない場合には、化合物(7)と化合物(8)は全く等価であり、本工程は何ら行う必要がない。

(B-3工程)

上記で得られた化合物(8)は、A-3工程と同様の方法により、脱保護Zを有する化合物(9)へと導くことができる。

(B-4工程)

上記で得られた化合物(9)を、A-4工程と同様の方法で反応させることにより、グリコシデーション成体(10)を製造することができる。

(B-5工程)

上記の方法により得られた化合物(10)のアミノ基上の保護基を、選択的に脱保護し、化合物(11)を製造することができる。

脱保護の方法としては、例えば、“Protective Groups in Organic Synthesis” (T. W. Greene, P. G. M. Wuts 共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991))の327~338頁に記載の方法が挙げられる。実際に脱保護を行うに当たっては、これらの方法のなかから、アミノ基上の保護基のみを選択的に脱保護しうる方法を適宜選択することが必要である。

かかる保護基がAllylである場合には、例えば、アリル捕捉剤の存在下、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムを用いることにより、容易に脱保護できる。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムの使用量は触媒量でよく、通常は0.001~1当量用いる。また、アリル捕捉剤としては、例えばジメドン、マロン酸ジエチル、モルホリン、アニリン、水素化トリブチルスズ、ポリメチルヒドロシロキサン等を挙げ

ることができる。

また、かかる保護基がCbzである場合には、例えば、パラジウム炭素の存在下、水素添加を行うことにより、容易に脱保護できる。パラジウム炭素の使用量は触媒量でよく、通常は0.001～1当量用いる。また、水素供給源としては、例えば水素分子、ギ酸、ギ酸アンモニウム、シクロヘキセン、1,4-シクロヘキサジエン、シス-デカリン等を挙げることができる。

いずれの反応も溶媒中で行うのが好ましく、溶媒としては塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンなどの芳香族系溶媒、ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド(DMSO)、アセトニトリルなどの極性非プロトン性溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒等が挙げられる。これらは単独もしくは混合溶媒として使用される。

反応温度は-70℃から100℃、好ましくは0℃から60℃(もしくは溶媒の沸点)の範囲で選ばれる。

反応時間は主に反応温度、使用される原料化合物、試剤、溶媒等により左右されるが、通常1時間から1日間である。

(B-6工程)

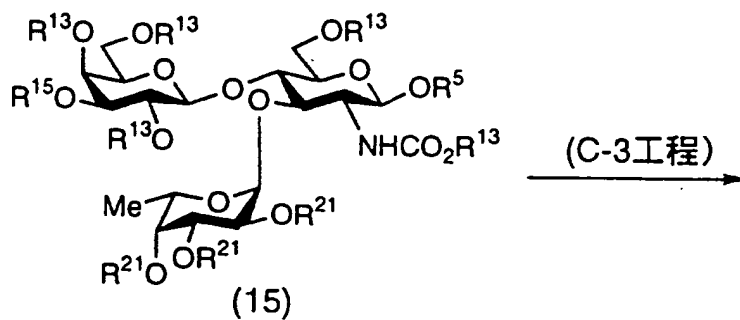
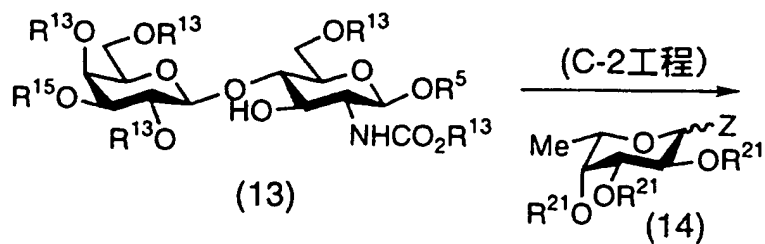
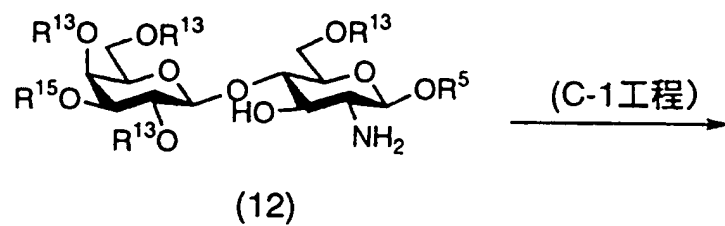
上記の方法により得られた化合物(11)を、A-1工程と同様の方法で親電子剤と反応させることにより、化合物(6)を製造することができる。

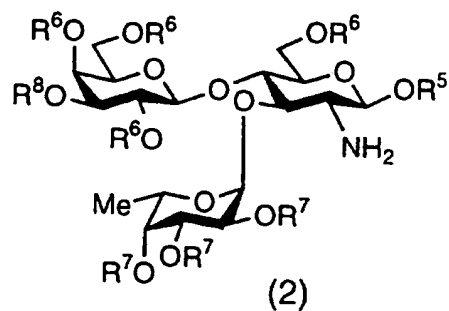
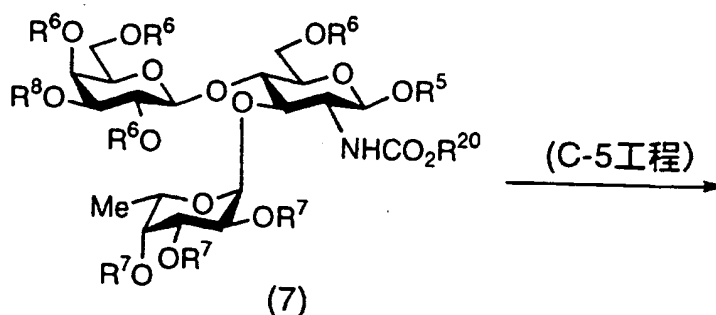
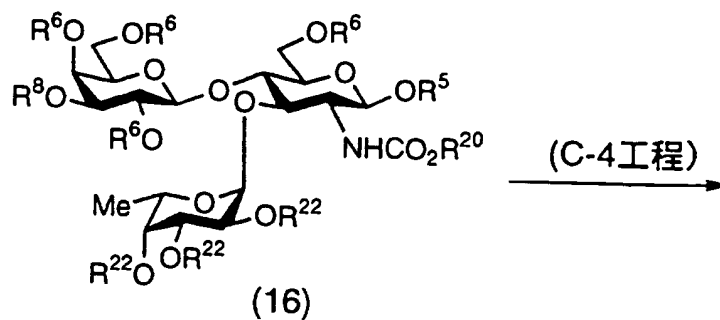
(B-7工程)

上記の方法により得られた化合物（６）を、Ａ－５工程と全く同様の方法で加水分解することにより、ルイスＸ誘導体（１）を製造することができる。

ところで、スキームＡおよびスキームＢで用いる化合物（２）は、以下に記載する方法によって製造することができる。

〔スキームC〕





(式中、 R^5 、 R^{13} 、 R^{15} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 Z 、 R^6 、 R^8 および R^7 は前述と同意義を示す。 R^{22} は水素原子、 C_1-C_6 アルカノイル基、アロイル基、ベンジル基または置換ベンジル基である。)

(C-1工程)

化合物(12)の窒素原子を、B-1工程と同様の方法で、アリルオキシカルボニル基(Alloc)、*t*-ブトキシカルボニル基(Boc)あ

るいはベンジルオキシカルボニル基 (Cbz) で保護することにより、化合物 (13) を製造することができる。

(C-2工程)

上記で得られた化合物 (13) を、ルイス酸もしくは金属塩の存在下、脱離基 Z を有する化合物 (14) と反応させることにより、グリコシレーション成續体 (15) を製造することができる。

反応に用いるルイス酸もしくは金属塩としては、塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛、塩化第一スズ、臭化第一スズ、ヨウ化第一スズ、塩化第二スズ、臭化第二スズ、ヨウ化第二スズ、四塩化チタン、四臭化チタン、四ヨウ化チタン、塩化第二鉄、臭化第二鉄、ヨウ化第二鉄、塩化第二銅、臭化第二銅、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、ヨウ化アルミニウム、塩化第二水銀、臭化第二水銀、ヨウ化第二水銀、シアン化第二水銀、酸化水銀、酸化銀、炭酸銀、過塩素酸銀、塩化第一銀、臭化第一銀、ヨウ化第一銀、ケイ酸銀、四フッ化ホウ素酸銀、銀ゼオライト、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (TMSトリフラート)、銀トリフラート、スズトリフラート、メチルトリフラート、無水トリフラート、過塩素酸トリチル、四フッ化珪素、塩化トリメチルシラン、臭化トリメチルシラン、ヨウ化トリメチルシラン、エーテル性三フッ化ホウ素などが挙げられ、必要に応じてこれらを組み合わせて用いることもできる。(例えば、第4版実験化学講座、26巻、有機合成VII、267～354頁、日本化学会編(1992)を参照のこと)。

反応は溶媒中で行うのが好ましく、用いる溶媒としては塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンなどの芳香族系溶媒、ヘキサン、シ

クロヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、プロピオニトリル、ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロプロパンなどの極性非プロトン性溶媒、もしくはアセトンなどが挙げられる。これらは単独もしくは混合溶媒として使用される。

反応に伴って系内に生成する酸の捕捉剤として、反応系内にN, N, N', N'-テトラメチルウレア、ピリジン、2, 6-ジ-tert-ブチルピリジン、2, 6-ルチジン、2, 4, 6-コリジン、トリエチルアミンあるいはモレキュラーシーブス (MS 3 A、MS 4 AあるいはMS 5 A) 等を共存させてもよい。

反応は無水の条件下で行うことが望ましく、従って、溶媒、試薬、基質、反応容器等について、できる限り水分を除去したほうがよい。場合により、水分除去のため、反応系内にモレキュラーシーブス (MS 3 A、MS 4 AあるいはMS 5 A) または無水硫酸カルシウム等の脱水剤を共存させてもよい。

また、銀塩を用いる反応は、光を遮断して行ったほうがよい。

反応温度は-70℃から100℃、好ましくは-20℃から60℃（もしくは溶媒の沸点）の範囲で選ばれる。

反応時間は主に反応温度、使用される原料化合物、試剤、溶媒等により左右されるが、通常1時間から5日間である。

なお、本発明で用いる、脱離基Zを有する化合物(14)は、2, 3, 4-トリ-O-保護-ルーフコピラノース、アルキル 2, 3, 4-トリ-O-保護-ルーフコピラノシド、あるいは、アシル 2, 3, 4-トリ-O-保護-ルーフコピラノシドを用い、常法によって製造することができる。(例えば、第4版実験化学講座、26巻、有機合成VII、267～354

頁、日本化学会編（1992）を参照のこと）。

（C-3工程）

上記で得られた化合物（15）を、必要に応じ、A-5工程と同様の方法で加水分解することにより、化合物（16）へと変換することができる。

なお、化合物（15）における水酸基およびカルボキシル基上の保護基を、なんら脱保護する必要がない場合には、化合物（15）および化合物（16）は全く等価であり、本工程は何ら行う必要がない。

（C-4工程）

化合物（16）における R^{22} がベンジル基または置換ベンジル基である場合には、例えば、パラジウム炭素の存在下、水素添加を行うことにより容易に脱保護を行うことができ、化合物（7）を得ることができる。

パラジウム炭素の使用量は触媒量でよく、通常は 0.001～1 等量用いる。また、水素供給源としては、例えば、水素分子、ギ酸、ギ酸アンモニウム、シクロヘキセン、1, 4-シクロヘキサジエン、シス-デカリン等を挙げることができる。

特に、 R^{22} が4-メトキシベンジル基である場合には、例えば硝酸セリウムアンモニウム（CAN）あるいはジクロロジシアノキノン（DDQ）を用いても脱保護を行うことができ、化合物（7）を得ることができる。

いずれの反応も溶媒中で行うのが好ましく、溶媒としては塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンなどの芳香族系溶媒、ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド（DMSO）、アセトニトリルなどの極性非プロトン性溶媒、メタノール、エタノール、プロ

パノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒あるいは水等が挙げられる。これらは単独もしくは混合溶媒として使用される。

反応温度は -70°C から 100°C 、好ましくは 0°C から 60°C （もしくは溶媒の沸点）の範囲で選ばれる。

反応時間は主に反応温度、使用される原料化合物、試剤、溶媒等により左右されるが、通常1時間から1日間である。

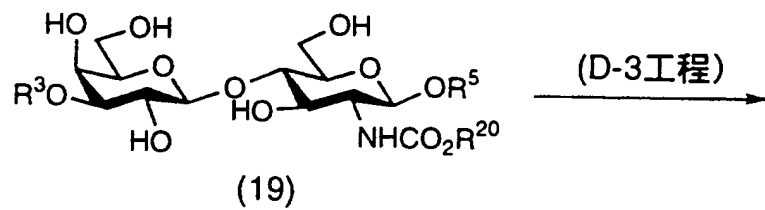
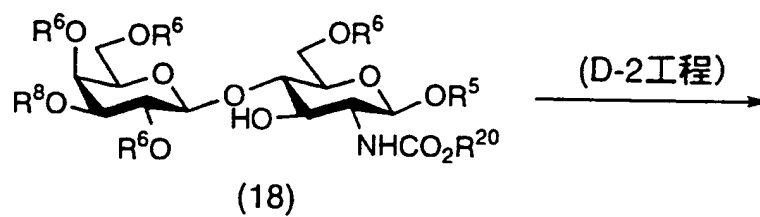
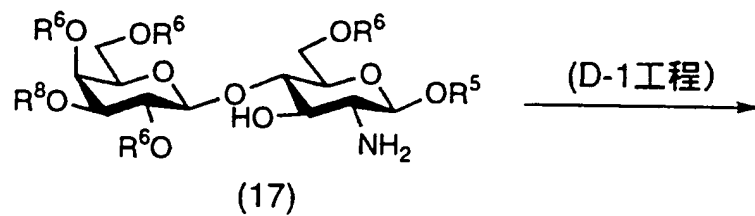
なお、化合物(16)における R^{22} がベンジル基でも置換ベンジル基でもない場合には、化合物(16)および化合物(7)は全く等価であり、本工程は何ら行う必要がない。

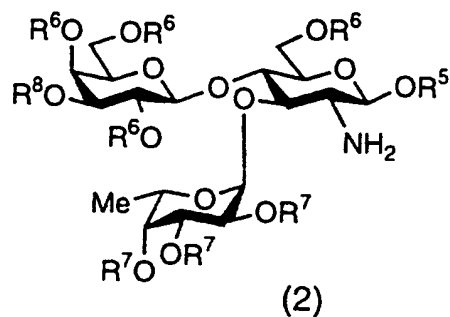
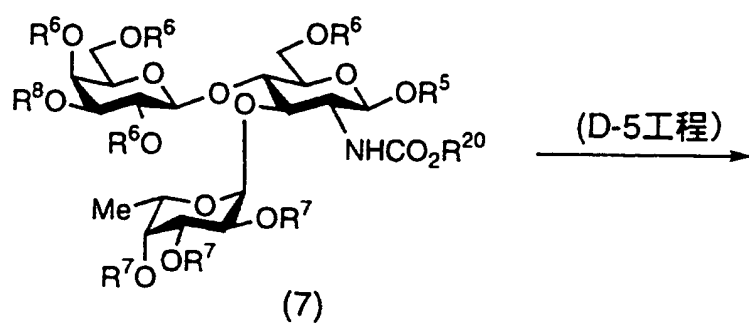
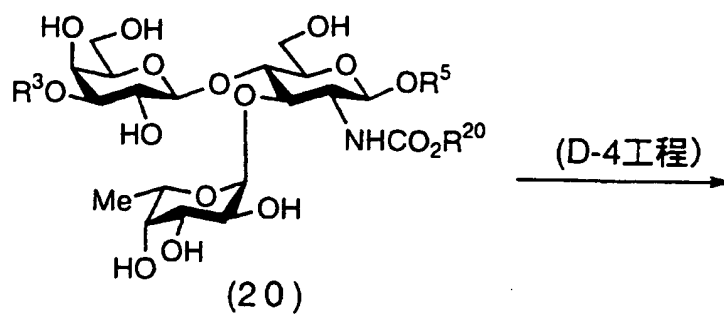
一方、化合物(16)における R^{20} と R^{22} が共にベンジル基である場合には、すなわち、かかるアミノ基上の保護基がCbzであり R^{22} がベンジル基である場合には、本工程における水素添加により両者共に脱保護され、次なるC-5工程を行わずして、目的とする化合物(2)を得ることができる。

(C-5工程)

上記で得られた化合物(7)のアミノ基上の保護基を、B-5工程と同様の方法で除去し、目的とする化合物(2)を製造することができる。

また、スキームAおよびスキームBで用いる化合物(2)は、以下に記載する方法によつても製造することができる。





(式中、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^{20} 、 R^3 および R^7 は前述と同意義を示す。)

(D-1工程)

化合物(17)の窒素原子を、B-1工程と同様の方法で、アリルオキシカルボニル基(Alloc)、t-ブトキシカルボニル基(Boc)あるいはベンジルオキシカルボニル基(Cbz)で保護することにより、化合物(18)を製造することができる。

(D-2工程)

上記で得られた化合物(18)の水酸基およびカルボキシル基が保護されている場合には、A-5工程と同様の方法により、これらを脱保護して、化合物(19)を製造することができる。

また、化合物(19)は後述のE-1およびE-2工程によっても製造することができる。

(D-3工程)

上記で得られた化合物(19)を、フコース転移酵素を用いてGDP-フコースと反応させて、化合物(20)を製造することができる。

本反応は、文献記載の方法(M. M. Palcic等, Carbohydr. Res., 190, 1 (1989)、C-H. Wong 等, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1, 425 (1991))に従って行うことができる。

すなわち、pH緩衝液中に、GDP-フコース、塩化マンガン、化合物(19)およびフコース転移酵素を加えて反応させることにより、化合物(20)を得ることができる。必要に応じ、アジ化ナトリウムを加えることもできる。

pH緩衝液としては、例えば、ヒ酸ナトリウム緩衝液、ヒ酸カリウム緩衝液、N-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-N'-(2-エタンスルホン酸)(HEPES)緩衝液等が挙げられる。

反応液のpHは、4から9、好ましくは6から8の範囲で選ばれる。

反応温度は、0℃から60℃、好ましくは20℃から45℃の範囲で選ばれる。

反応時間は主に反応温度、pH、使用される原料化合物、試剤の当量、溶媒量等により左右されるが、通常1日から2週間である。

なお、GDP-フコースとは、グアノシン-5'-ジホスホ-1-ル-

フコピラノジドを意味し、これは SIGMA 社により供給されているし、例えば R. R. Schmidt 等の方法 (Tetrahedron Lett., 33, 1585 (1992)) により、L-フコピラノースから製造することもできる。

(D-4工程)

上記で得られた化合物(20)の水酸基およびカルボキシ基を、必要に応じ、A-2工程と同様の方法で保護することにより、化合物(7)を製造することができる。

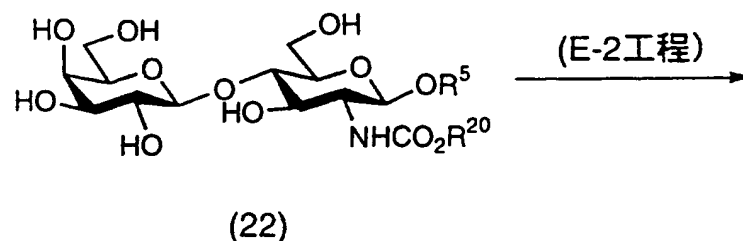
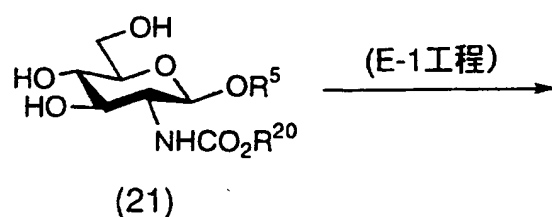
なお、化合物(20)の水酸基およびカルボキシ基を何ら保護する必要がない場合には、化合物(20)と化合物(7)は全く等価であり、本工程を行う必要はない。

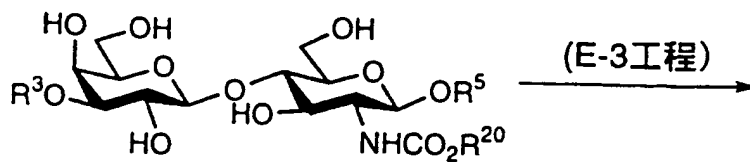
(D-5工程)

上記で得られた化合物(7)のアミノ基上の保護基を、B-5工程と同様の方法で除去し、目的とする化合物(2)を製造することができる。

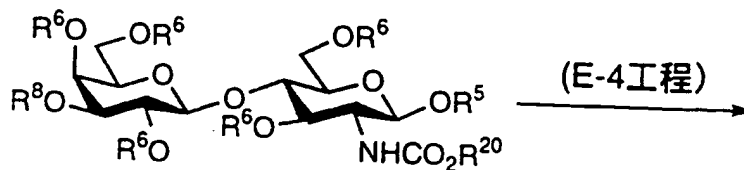
また、上記のスキームCおよびDにおける出発物質(12)および(17)は、以下に記載する方法によって製造することができる。

[スキームE]

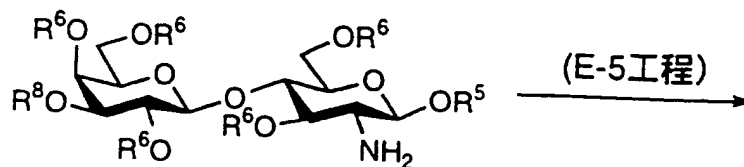




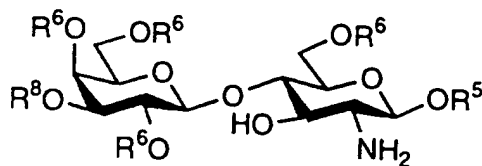
(19)



(23)



(24)



(17)

(式中、 R^5 、 R^{20} 、 R^3 、 R^6 および R^8 は前述と同意義を示す。)

(E-1工程)

グルコサミン誘導体(21)を、ガラクトース転移酵素を用いてUDP-ガラクトースと反応させて、化合物(22)を製造することができる。

本反応は、文献記載の方法(例えば、J. C. Paulson 等, J. Am. Chem. Soc., 108, 2068 (1986)、S. L. Flitsch 等, J. Chem. Soc., Chem. Com

mun., 1526 (1992)) に従って行うことができる。これらの方法では、入手困難なUDP-ガラクトースに代えて入手可能なUDP-グルコースを用い、UDP-ガラクトース-4-エピメラーゼを利用することによって、反応系内でUDP-ガラクトースを合成している。

すなわち、pH緩衝液中に、UDP-グルコース、子牛血清アルブミン、塩化マンガン、化合物(21)、UDP-ガラクトース-4-エピメラーゼおよびガラクトース転移酵素を加えて反応させることにより、化合物(22)を得ることができる。必要に応じ、アジ化ナトリウムおよび／またはアルカリホスファターゼを加えることもできる。

pH緩衝液としては、例えば、ヒ酸ナトリウム緩衝液、ヒ酸カリウム緩衝液、N-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-N'-(2-エタンスルホン酸)(HEPES)緩衝液等が挙げられる。

基質の緩衝液に対する溶解性が低い場合には、少量の界面活性剤(例えば、トリトンCF-54等、0.1~2.0%)あるいは少量のアルコール(例えば、メタノール等、0.1~10%)を加えてもよい。

反応液のpHは、4から9、好ましくは6から8の範囲で選ばれる。

反応温度は、0℃から60℃、好ましくは20℃から45℃の範囲で選ばれる。

反応時間は主に反応温度、pH、使用される原料化合物、試剤の当量、溶媒量等により左右されるが、通常1日から2週間である。

なお、UDP-ガラクトースとは、ウリジン-5'-ジホスホ-D-ガラクトピラノシドを意味し、UDP-グルコースとは、ウリジン-5'-ジホスホ-D-グルコピラノシドを意味する。後者は、SIGMA社により供給されている。

UDP-ガラクトースに代えて、D-グルコース-1-ホスフェートを

用いる方法（例えば、C. Auge等, Tetrahedron Lett., 25, 1467 (1984)、C-H. Wong等, J. Am. Chem. Soc., 113, 6300 (1991))、D-グルコース-6-ホスフェートを用いる方法（G. M. Whitesides等, J. Org. Chem., 47, 5416 (1982))、D-ガラクトースを用いる方法（C-H. Wong等, J. Org. Chem., 57, 4343 (1992)）も報告されており、これらの方法を用いて、上記と同様に、グルコサミン誘導体（21）を化合物（22）に変換することも可能である。

（E-2工程）

上記で得られた化合物（22）を、必要に応じ、シアル酸（N-アセチルノイラミン酸）転移酵素を用いてCMP-N-アセチルノイラミン酸と反応させて、化合物（19）を製造することができる。

本反応は、文献記載の方法（例えば、C-H. Wong等, J. Am. Chem. Soc., 113, 4698 (1991)、J. C. Paulson等, J. Am. Chem. Soc., 115, 1603 (1993)）に従って行うことができる。これらの方法では、入手困難なCMP-N-アセチルノイラミン酸を、CMP-N-アセチルノイラミン酸シンセターゼを利用することによって、反応系内でシアル酸より合成している。

すなわち、pH緩衝液中に、シアル酸（N-アセチルノイラミン酸）、子牛血清アルブミン、塩化マグネシウム、塩化カリウム、塩化マンガン、化合物（23）、ホスホエノールピルベート、触媒量のシチジーン-5'-モノホスフェート（CMP）、触媒量のアデノシン-5'-トリホスフェート（ATP）、ミオキナーゼ、ピルベートキナーゼ、CMP-N-アセチルノイラミン酸シンセターゼおよびシアル酸転移酵素を加えて反応させることにより、化合物（19）を得ることができる。必要に応じ、2-メルカプトエタノールおよび／またはアルカリホスファターゼを加えることもできる。

pH緩衝液としては、例えば、ヒ酸ナトリウム緩衝液、ヒ酸カリウム緩衝液、N-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-N'-(2-エタンスルホン酸)(HEPES)緩衝液等が挙げられる。

基質の緩衝液に対する溶解性が低い場合には、少量の界面活性剤(例えば、トリトンCF-54等、0.1~2.0%)あるいは少量のアルコール(例えば、メタノール等、0.1~10%)を加えてもよい。

反応液のpHは、4から9、好ましくは6から8の範囲で選ばれる。

反応温度は、0℃から60℃、好ましくは20℃から45℃の範囲で選ばれる。

反応時間は主に反応温度、pH、使用される原料化合物、試剤の当量、溶媒量等により左右されるが、通常1日から2週間である。

なお、CMP-N-アセチルノイラミン酸とは、シチジン-5'-モノホスホ-N-アセチルノイラミン酸を意味し、これはSIGMA社により供給されているが非常に高価である。しかしながら、これは、文献記載の方法(C. Auge等, Carbohydr. Res., 200, 257 (1990)、G. M. Whitesides等, J. Am. Chem. Soc., 110, 7159 (1988))により、シアル酸あるいはN-アセチルグルコサミンから製造することもできる。

CMP-N-アセチルノイラミン酸を当量以上用いて反応を行うことが可能な場合には、文献記載の方法(例えば、J. C. Paulson等, J. Am. Chem. Soc., 108, 2068 (1986)、S. L. Flitsch等, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1526 (1992))を用いて、上記と同様に、化合物(22)を化合物(19)に変換することも可能である。

ここで、化合物(22)へのシアル酸の導入が何ら必要ない場合には、化合物(22)と化合物(19)は全く等価であり、本工程を行う必要はない。

(E-3工程)

上記で得られた化合物(19)の水酸基およびカルボキシル基を、必要に応じ、A-2工程と同様の方法で保護することにより、化合物(23)を製造することができる。

なお、化合物(19)の水酸基およびカルボキシル基を何ら保護する必要がない場合には、化合物(19)と化合物(23)は全く等価であり、本工程を行う必要はない。

(E-4工程)

上記で得られた化合物(23)のアミノ基上の保護基を、B-5工程と同様の方法で除去し、化合物(24)を製造することができる。

(E-5工程)

上記で得られた化合物(24)の、グルコサミン部分の3位水酸基上の保護基のみを選択的に脱保護し、目的の化合物(17)を製造することができる。

かかる位置選択的な脱保護は、溶媒中、中性もしくは弱酸性条件下で進行する。

用いる溶媒としては塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンなどの芳香族系溶媒、ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、プロピオニトリル、ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロプロパンなどの極性非プロトン性溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、t-ブタノール、アミルアルコール、イソアミルアルコール等のアルコール系溶媒、アセトンもしくは水などが

挙げられる。これらは単独もしくは混合溶媒として使用される。中でも、極性溶媒を用いるのが好ましい。

反応液のpHは、2から8、好ましくは4から7の範囲で選ばれる。

反応温度は-70℃から100℃、好ましくは-20℃から60℃（もしくは溶媒の沸点）の範囲で選ばれる。

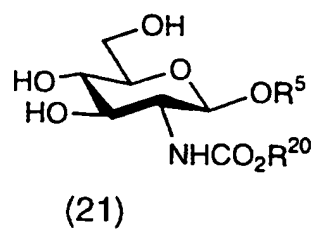
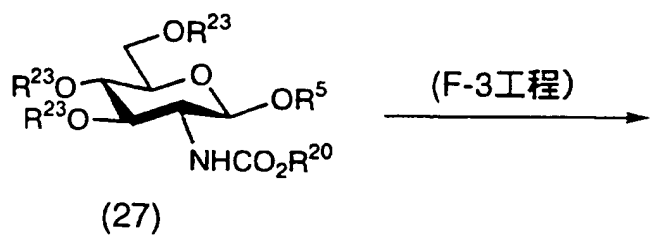
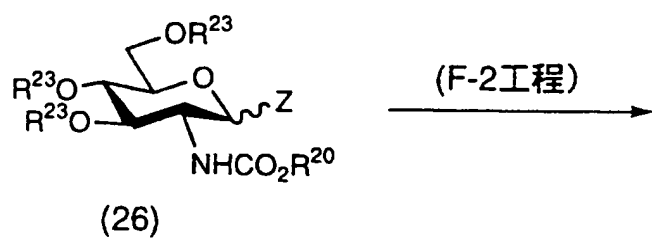
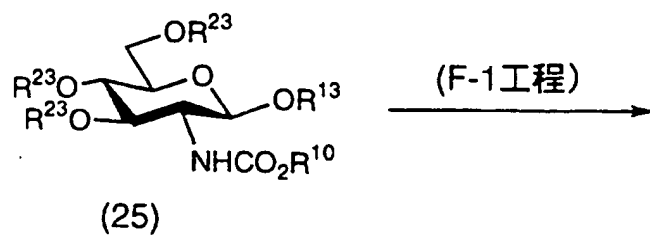
反応時間は主に反応温度、使用される原料化合物、pH、溶媒等により左右されるが、通常1日間から2週間である。

なお、化合物(24)のR⁶が水素原子である場合、化合物(24)と化合物(17)は全く等価であり、本工程を行う必要はない。

一方、もうひとつの目的化合物(12)は、化合物(17)の範疇に属する化合物であり、E-3工程の実施を必須とすることにより本スキームの方法で製造することができる。

ところで、上記スキームEに記載の製造方法における原料化合物、すなわち、グルコサミン誘導体(21)は、以下に記載する方法によって製造することができる。

〔スキーム F〕



(式中、 R^1 、 R^{10} および Z は前述と同意義を示す。 R^{23} は C_1-C_6 アルカノイル基またはアロイル基である。)

(F-1工程)

文献記載の方法(例えば、P. Boullanger 等, Can. J. Chem., 65, 1343 (1987))により、グルコサミンから誘導できる化合物(25)は、A-3工程と同様の方法により、脱離基 Z を有する化合物(26)へと導くことができる。

(F-2工程)

上記で得られた化合物(26)を、A-4工程と同様の方法で、2-トリ(C_1-C_4 アルキル/フェニル)シリルエタノールと反応させることにより、グリコシデーション生成体(27)を製造することができる。

(F-3工程)

上記で得られた化合物(27)を、A-5工程と同様の方法で加水分解することにより、所望のグルコサミン誘導体(21)を製造することができる。

なお、上記いずれの反応においても、反応の目的生成物は、反応終了後、常法に従って、反応混合物から採取される。

例えば、反応の目的生成物が水溶性を有さない場合には、反応混合物に水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、溶媒を留去することによって、目的生成物を得ることができる。一方、反応の目的生成物が脂溶性を有さない場合には、反応混合物中の溶媒を必要に応じ留去して水に置換し、水と混和しない有機溶媒にて洗浄後、水を留去することによって、目的生成物を得ることができる。

得られた目的物は、必要に応じ、常法、例えば、再結晶、再沈澱あるいはクロマトグラフィー等によって、更に精製することもできる。

本発明化合物は医薬組成物として、多数の疾患に関連する細胞の接着を、ブロッキングまたは阻害することができる。例えば、多数の炎症性疾患は、血管内皮細胞および血小板上に発現されるセレクチンに関連しており、本発明化合物を含有する医薬組成物による治療が可能である。ここにおいて、用語「炎症」は特異的および非特異的の両者の防御系の反応を意味する。特異的防御系の反応は、抗原に対する特異的免疫系の反応である。特異的防御系反応の例は、抗原例えばウィルスに対して抗体の応答、および遅延型過敏性を包含する。非特異的防御系反応は、一般に免疫学的記憶が不可能である白血球により仲介される炎症応答である。このような細胞は、マクロファージ、好酸球および好中球を包含する。非特異的反応の例は、蜂の刺創後の直ちの腫張、バクテリアの感染部位における白血球の集まり（例えば、細菌性肺炎における肺の浸潤および膿瘍における膿の形成）を包含する。

他の治療可能な疾患としては、次のものを挙げることができる。例えば、慢性関節リウマチ、虚血後の白血球による組織障害（再灌流障害）、心筋梗塞、凍傷による損傷もしくはショック、全身性炎症性反応症候群（SIRS）、好中球による急性肺障害〔例えば成人呼吸窮迫症候群（ARDS）など〕、喘息、外傷性のショック、敗血症性ショック、多臓器不全（MOF）、腎炎、急性および慢性の炎症（例えばアトピー性皮膚炎、乾癬、炎症性腸疾患など）などを治療することができる。血小板に関連した種々の病態〔例えばアテローム性動脈硬化症、播種性血管内凝固症候群（DIC）および塞栓など〕もまた、治療することができる。

さらに、腫瘍の転移については、血流を循環する癌細胞の接着を阻害することにより、阻害または防止することができる。このような腫瘍細胞の例としては、結腸癌および黒色腫などが挙げられる。

また、経皮的冠動脈形成術（P T C A）や、経皮的冠動脈血栓溶解術（P T C R）の、術後再狭窄へも適用可能である。

本発明のルイスX誘導体を含んでなる医薬組成物について、化合物の投与量は、例えば、特定の化合物、投与方法、処置する特定の病気およびその程度、患者の全体の健康および状態、および処方する医師に従い変化するのが通常である。例えば、再灌流障害の処置のために用いる投与量としては、体重 70 kg の患者について、1日当たり約 0.5 mg ~ 2,000 mg の範囲である。理想的には、治療のための投与は、心筋梗塞または他の損傷後できるだけ早く開始すべきである。

本発明化合物を含有する医薬組成物は、非経口的、局所的、経口的、または経皮的に投与される。これらの医薬組成物は、予防的および／または治療学的処置を目的として投与される。これらの医薬組成物は、投与方法に依存して、種々の単位投与形態で投与することができる。例えば、経口的投与に適当な単位投与形態は、粉末、錠剤、ピル、カプセル剤および糖剤を包含する。局所的投与に適当な単位投与形態は、例えば、エアゾールを包含する。

好ましくは、本発明化合物を含む医薬組成物は静脈内に投与する。静脈内投与のための組成物は、本発明化合物を、医薬として許容されうる担体、好ましくは水性担体の中に溶解または懸濁した化合物の液からなる。水性担体としては、例えば、水、緩衝化水、0.4%の生理的食塩水などを使用することができる。これらの組成物は、普通の、よく知られた滅菌技術により滅菌するか、あるいは濾過滅菌することができる。生ずる水溶液はそのまま包装するか、あるいは凍結乾燥することができ、凍結乾燥した調製物は投与の前に無菌の水溶液と組み合わせる。組成物は、近似の生理学的状態に要求されるように、医薬として許容される補助剤、例えば、pH調節

剤および緩衝剤、張度調節剤、浸潤剤など、例えば、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレエートなどを含有することができる。

本発明化合物を含有する組成物は、予防的および／または治療的処置のために投与される。治療的応用において、組成物は、前述したように、病気に既に悩まされる患者に、病気およびその合併症の症状を治癒するか、あるいは少なくとも部分的に阻止するために十分な量で投与される。これを達成するために適切な量は、「治療的有效投与量」として定義される。この使用のために有効な量は、病気の程度および患者の体重および全体的状態に依存するが、一般に、体重 70 kg の患者について、1 日当たり、本発明化合物を約 0.5 mg ～約 2,000 mg の範囲であり、好ましくは、体重 70 kg の患者について、1 日当たり、本発明化合物を約 5 mg ～約 500 mg の範囲の投与量を使用する。

予防的応用において、本発明の化合物を含有する組成物は、特定の病気に感受性であるか、あるいはそうでなければその病気の危険がある患者に投与される。このような場合の使用量は、「予防的有效量」とであると定義される。このような使用において、正確な量は健康の患者の状態および体重に依存するが、一般に、体重 70 kg の患者について、1 日当たり、本発明化合物を約 0.5 mg ～約 1,000 mg の範囲であり、好ましくは、体重 70 kg の患者について、1 日当たり、本発明化合物を約 5 mg ～約 500 mg の範囲の投与量を使用する。

本発明化合物の投与に際しては、組成物の単一または多数の投与を実施することができ、投与のレベルおよびパターンは処置の医者により選択される。いずれの場合においても、医薬配合物は患者を有効に処置するため

に十分な量の本発明化合物を提供すべきである。

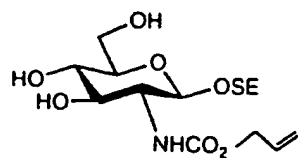
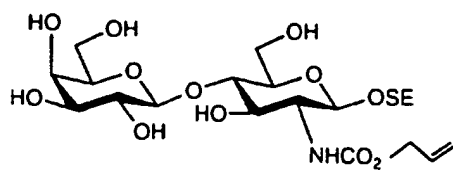
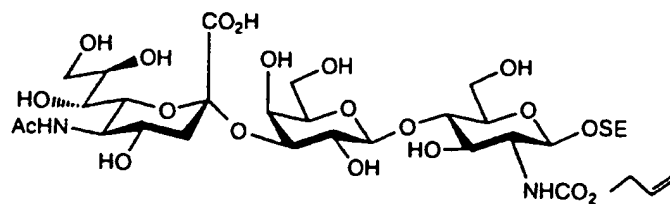
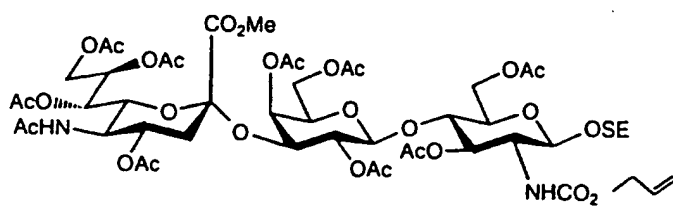
本発明の化合物はまた、診断試薬として使用することができる。例えば、標識した化合物を使用して、炎症を有することが疑われる患者において炎症または腫瘍の転移の区域を捜し出すことができる。このために、化合物は ^{125}I , ^{14}C またはトリチウムで標識することができる。

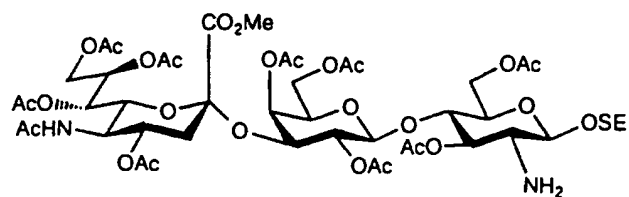
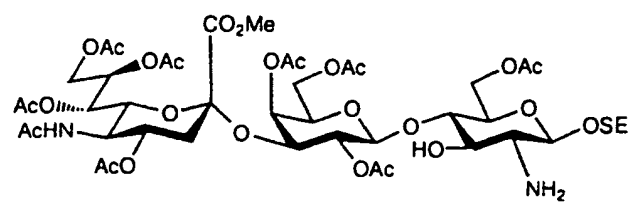
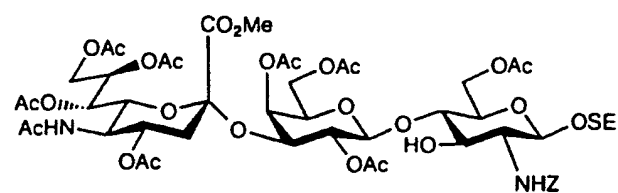
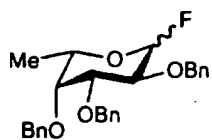
【実施例】

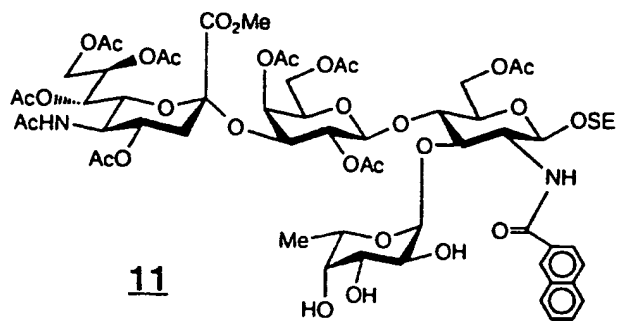
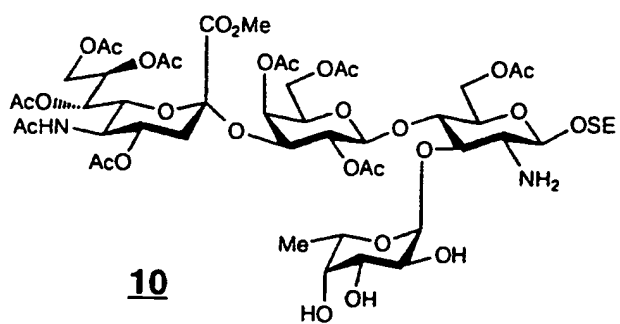
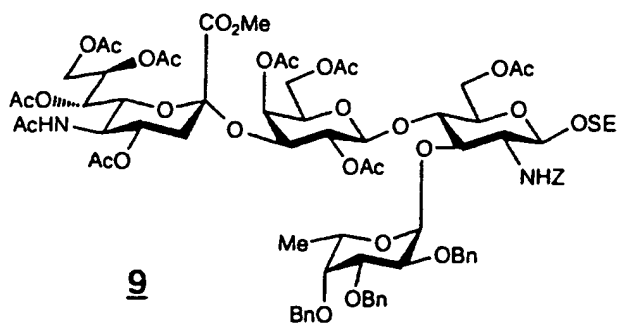
以下に実施例を挙げて、本発明を、さらに詳しく説明する。

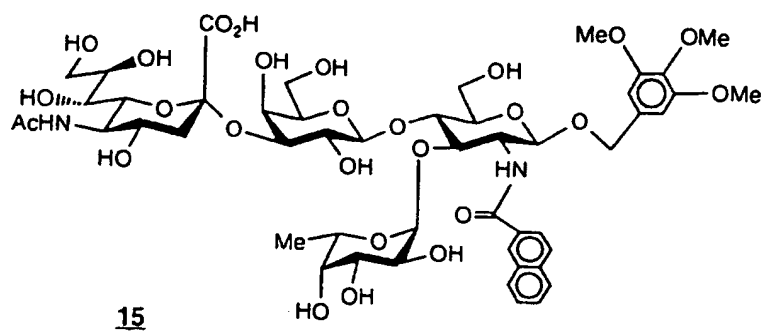
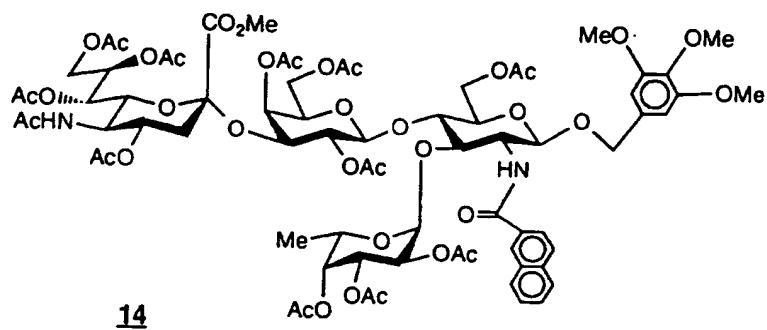
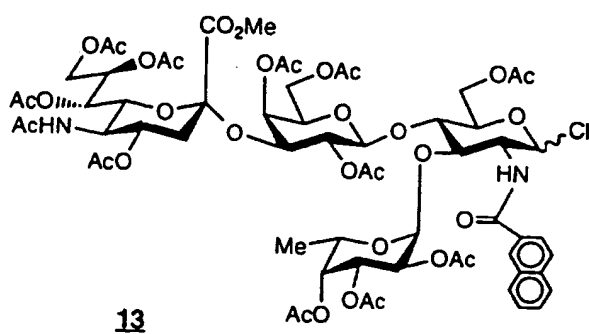
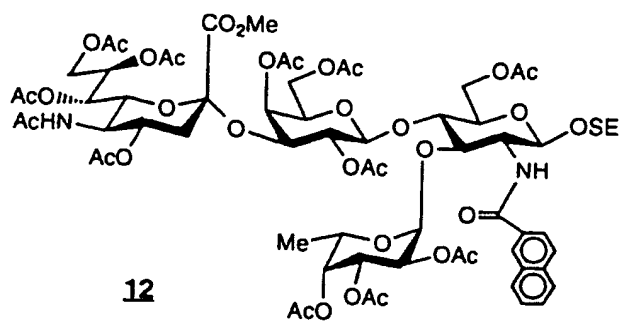
実施例 1

実施例 1 における化合物 (1) から (15) の構造式を示す。

1234

5678





〔実施例 1-1〕

2-(トリメチルシリル)エチル β -D-ガラクトピラノシル-(1 \rightarrow 4)-O-(2-N-アシルオキシカルボニル-2-アミノ-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド) (2) の合成

2-(トリメチルシリル)エチル 2-N-アシルオキシカルボニル-2-アミノ-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド (1) (2.18 g, 6.00mmol) を、50 mM-ヒ酸ナトリウム緩衝液 (120 ml) に溶解し、ウリジン 5'-ジフォスフォグルコース (UDP-Glc) (4.56 g, 8.05mmol)、5%-子牛血清アルブミン (5%-BSA) (2.46ml)、0.35 M-塩化マンガン (II) 水溶液 (780 μ l)、0.5 N-アジ化ナトリウム水溶液 (1.68ml)、アルカリフォスファターゼ (1320 U)、ウリジン 5'-ジフォスフォガラクトース 4-エピメラーゼ (UDP-Gal epi merase) (240 U) と 1, 4-ガラクトシルトランスフェラーゼ (GT) (30 U) を順に加え、37℃にて静置した。4日後系内にGT (10 U) を追加し、さらに4日間37℃にて静置した。反応終了確認後、沈澱物をろ別後、ろ液を濃縮し、得られた残渣をポリアクリルアミドゲルを用いたクロマトグラフィーにて精製することにより、目的化合物 2 (3.01 g, 収率 98%) を白色固体として得た。

Rf=0.38 (developed with a 10:2:1 mixture of ethyl acetate, ethanol and water)

^1H NMR (D_2O) δ =5.96 (1H, m), 5.33 (1H, d, J=17.1Hz), 5.25 (1H, d, J=10.5Hz), 4.74-4.50 (3H, m), 4.47 (1H, d, J=7.6Hz), 4.06-3.40 (14H, m), 1.08-0.93 (2H, m, OCH_2 CH_2 SiMe_3), and 0.00 (9H, s, OCH_2 SiMe_3).

〔実施例 1-2〕

2- (トリメチルシリル) エチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロニックアシッド) - (2 \rightarrow 3) - O - (β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - (2-N-アリルオキシカルボニル-2-アミノ-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド) (3) の合成

シチジン 5' -モノフォスフェイト (CMP) (656 mg, 2.03 mmol)、アデノシン 5' -トリフォスフェイト (ATP) (112 mg, 0.203 mmol)、フォスフォ (エノール) ピルベート (PEP \cdot 3Na) (2.30 g, 9.83 mmol)、1 M-塩化マグネシウム水溶液 (20.3 ml)、1 M-塩化マンガン (II) 水溶液 (5.38 ml)、1 M-塩化カリウム水溶液 (20.3 ml)、ミオキナーゼ (32587 U) とピルベートキナーゼ (52956 U) を 200 mM-N-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-N'-2'-エタンスルホン酸 (HEPES) 緩衝液 (pH 7.5, 820 ml) 中に加え、室温で1時間攪拌した。

TLCにてシチジン 5' -トリフォスフェイト (CTP) の生成を確認後、系内にノイラミン酸 (6.30 g, 20.3 mmol)、5%-子牛血清アルブミン (5%-BSA) (16.3 ml)、インオーガニック ピロフォスファターゼ (PPase) (2444 U)、2-メルカプトエタノール (64 μ l) とCMP-ノイラミンシンセターゼ (62 U) を加え、室温で1時間静置した。

TLCにて、CMP-ノイラミン酸の生成を確認後、系内にPEP \cdot 3Na (9.28 g, 397 mmol)、2, 3-シアリルトランスフェラーゼ (62 U) と2- (トリメチルシリル) エチル β -D-ガラクトピラノシル- (1 \rightarrow 4) - O - (2-N-アリルオキシカルボニル-2-アミノ-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド) (2) (8.30 g, 15.8 mmol) を加え室温で5日間静置した。

反応終了確認後、反応液をメタノールで希釈した後、濃縮し、目的化合

物3 (理論量 12.88 g) を含む残渣を得た。これは精製することなく、次の反応に用いた。

Rf=0.49 (developed with a 4:2:1 mixture of ethyl acetate, ethanol and water)

^1H NMR (D_2O) δ = 5.96 (1H, m), 5.34 (1H, dd, J =1.3 and 17.1Hz), 5.25 (1H, dd, J =1.3 and 10.5Hz), 4.60-4.51 (4H, m), 4.14-3.37 (21H, m), 2.75 (1H, dd, J =4.6 and 12.5Hz, H-3e of NeuAc), 2.03 (3H, s, Ac), 1.80 (1H, t, J =12.2Hz, H-3a of NeuAc), 1.05-0.82 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$), and 0.00 (9H, s, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$).

〔実施例1-3〕

2-(トリメチルシリル)エチル [(エチル(5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)]-(2 \rightarrow 3)-O-(2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-N-アシルオキシカルボニル-2-アミノ-2-デオキシ-3, 6-ジ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド) (4) の合成

実施例1-2で得られた2-(トリメチルシリル)エチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロニックアシッド)-(2 \rightarrow 3)-O-(β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-N-アシルオキシカルボニル-2-アミノ-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド) (3) (理論量 12.88 g) を含む残渣をピリジン (377 ml) に溶解し、氷冷下にて無水酢酸 (227 ml)、ジメチルアミノピリジン (500 mg) を加えた後、室温にて12時間攪拌した。TLCにて原料消失を確認後、氷冷下にてメタノール

(580 ml) を反応系へ加え、室温にて 24 時間攪拌した。次に反応液を濃縮し、得られた残渣を再びピリジン (240 ml) に溶解し、氷冷下にて無水酢酸 (150 ml) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応終了確認後、氷冷下にてメタノール (500 ml) を反応系へ添加し、室温にて 30 分間攪拌した後、濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、硫酸銅水溶液、重曹水、食塩水の順で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的化合物 4 (16.77 g, 収率 化合物 2 より 2 段階で 88 %) を無色アモルファスとして得た。

Rf=0.40 (developed with a 10:10:3 mixture of hexane, ethyl acetate and ethanol)

mp > 200 °C (dec.)

¹H NMR(CDCl₃) δ = 5.86 (1H, m), 5.55-3.50 (29H, m), 3.85 (3H, s, CO₂ Me), 2.59 (1H, dd, J=4.3 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.24 (3H, s, OAc), 2.15 (3H, s, OAc), 2.10 (3H, s, OAc), 2.08 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 2.06 (3H, s, OAc), 2.05 (3H, s, OAc), 2.04 (3H, s, OAc), 2.00 (3H, s, OAc), 1.85 (3H, s, NAc), 1.68 (1H, t, J=12.5 Hz, H-3a of NeuAc), 0.98-0.91 (2H, m, OCH₂ CH₂ SiMe₃), and 0.01 (9H, s, OCH₂ CH₂ SiMe₃)

Anal. Calcd for C₅₁H₇₆O₂₉N₂Si: C, 50.66; H, 6.33; N, 2.32. Found: C, 50.30; H, 6.32; N, 2.29

[実施例 1-4]

2-(トリメチルシリル)エチル [(メチル(5-アセトアミド-3,5-ジデオキシ-4,7,8,9-テトラ-O-アセチル-α-D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)]-(2→3)-O

— (2, 4, 6-トリ- O -アセチル- β - D -ガラクトピラノシル) —
 (1 \rightarrow 4) — O — (2-アミノ-2-デオキシ-3, 6-ジ- O -アセチル- β - D -グルコピラノシド) (5) の合成

2- (トリメチルシリル) エチル [メチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ- O -アセチル- α - D -グリセロ- D -ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)] — (2 \rightarrow 3) — O — (2, 4, 6-トリ- O -アセチル- β - D -ガラクトピラノシル) — (1 \rightarrow 4) — O — (2- N -アリルオキシカルボニル-2-アミノ-2-デオキシ-3, 6-ジ- O -アセチル- β - D -グルコピラノシド) (4) (16.5 g, 13.7mmol) をテトラヒドロフラン (165 ml) に溶解し、室温にてテトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (3.30 g)、ポリメチルハイドロシロキサン (1.60ml) を加え攪拌した。2時間半後、反応系にさらに、テトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラデシム (3.30 g)、ポリメチルハイドロシロキサン (1.60ml) を加え、12時間攪拌した。反応終了確認後、反応液をジクロロメタンにて希釈し水洗した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的化合物5 (13.61 g, 収率 89 %) を薄黄アモルファスとして得た。

Rf=0.19 (developed with a 10:10:3 mixture of hexane, ethyl acetate and ethanol)

^1H NMR(CDCl_3) δ = 5.50 (1H, m), 5.38 (1H, m), 5.11-4.85 (4H, m), 4.65-3.45 (19H, m)、3.83 (3H, s, CO_2 Me), 2.76 (1H, t, J =8.9Hz, H-2 of GlcN), 2.60 (1H, dd, J =4.6 and 12.9 Hz, H-3e of NeuAc), 2.26 (3H, s, OAc), 2.15 (3H, s, OAc), 2.10 (3H, s, OAc), 2.08 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 2.06 (3H, s, OAc), 2.05 (3H, s, OAc), 2.

04 (3H, s, OAc), 1.99 (3H, s, OAc), 1.84 (3H, s, NAc), 1.70 (1H, m, H-3a of NeuAc), 1.05-0.93 (2H, m, OCH_2 CH_2 SiMe_3), and 0.01 (9H, s, OCH_2 CH_2 SiMe_3)

Anal. Calcd for $\text{C}_{47}\text{H}_{72}\text{O}_{27}\text{N}_2 \text{Si} \cdot 2 \text{H}_2 \text{O}$: C, 48.62; H, 6.60; N, 2.41. Found: C, 48.85; H, 6.49; N, 2.45.

〔実施例 1-5〕

2-(トリメチルシリル)エチル [メチル(5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)]-(2 \rightarrow 3)-O-(2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-O-(6-O-アセチル-2-アミノ-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド) (6) の合成

2-(トリメチルシリル)エチル [メチル(5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)]-(2 \rightarrow 3)-O-(2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-アミノ-2-デオキシ-3, 6-ジ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド) (5) (13.61 g, 12.1mmol)をメタノール(1089ml)、水(272 ml)の混合溶媒に溶解し、酢酸(0.72ml)を加え、50℃にて4日間攪拌した。反応終了確認後、反応液を濃縮し、目的化合物6(理論量13.10 g)を含む残渣を得た。これは精製することなく次の反応に用いた。

Rf=0.76(developed with a 9:1 mixture of chloroform and methanol)

^1H NMR(CDCl_3) δ =5.50 (1H, m), 5.40 (1H, m), 5.12-4.85 (4H, m), 4.65-3.48 (20H, m), 3.83 (3H, s, CO_2Me), 2.76 (1H, t, $J=8.7\text{Hz}$, H-2 of GlcN), 2.56 (1H, dd, $J=4.3$ and 12.5Hz , H-3e of NeuAc), 2.27 (3H, s, OAc), 2.15 (3H, s, OAc), 2.10 (3H, s, OAc), 2.08 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 2.06 (3H, s, OAc), 2.05 (3H, s, OAc), 2.00 (3H, s, OAc), 1.85 (3H, s, NAc), 1.67 (1H, t, $J=12.5\text{Hz}$, H-3a of NeuAc), 1.02-0.92 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$), and 0.01 (9H, s, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$)

Anal. Calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{70}\text{O}_{26}\text{N}_2\text{Si} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 49.08; H, 6.59; N, 2.54. Found: C, 48.75; H, 6.56; N, 2.60.

〔実施例 1-6〕

2-(トリメチルシリル)エチル〔メチル(5-アセトアミド-3,5-ジデオキシ-4,7,8,9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)]-(2 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-O-(6-O-アセチル-2-アミノ-2-N-ベンジルオキシカルボニル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド) (7) の合成

実施例 1-5 で得られた 2-(トリメチルシリル)エチル〔メチル(5-アセトアミド-3,5-ジデオキシ-4,7,8,9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)]-(2 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-O-(6-O-アセチル-2-アミノ-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド) (6) (理論量 13.10 g) を含む残渣をジクロロメタン (262 ml) に溶解し、室温にて、炭酸水素ナト

リウム (3.05 g, 36.3 mmol)、を加えた後、ベンジルオキシカルボニルクロリド (2.60 ml, 18.2 mmol) を滴下し、12時間攪拌した。反応終了確認後、反応液を酢酸エチルにて希釈し水洗した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的化合物 7 (11.30 g, 収率 化合物 5 より2段階で 77%) を白色固体として得た。

Rf=0.71(developed with a 9:1 mixture of chloroform and methanol)
mp 115-120°C

¹H NMR(CDC1₃) δ=7.34-7.27 (5H, m, Ph-H), 5.51 (1H, m), 5.41 (1H, m), 3.82 (3H, s, CO₂ Me), 2.58 (1H, dd, J=4.6 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.28 (3H, s, OAc), 2.17 (3H, s, OAc), 2.11 (3H, s, OAc), 2.10 (3H, s, OAc), 2.09 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 2.02 (3H, s, OAc), 2.01 (3H, s, OAc), 1.86 (3H, s, NAc), 1.66 (1H, t, J=12.5 Hz, H-3a of NeuAc), 0.95-0.82 (2H, m, OCH₂ CH₂ SiMe₃), and -0.01 (9H, s, OCH₂ CH₂ SiMe₃)

Anal. Calcd for C₅₃H₇₆O₂₈N₂Si·H₂O: C, 51.53; H, 6.36; N, 2.27. Found: C, 51.56; H, 6.38; N, 2.26.

[実施例 1-7]

2-(トリメチルシリル)エチル [(メチル(5-アセトアミド-3,5-ジデオキシ-4,7,8,9-テトラ-O-アセチル-α-D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)]-(2→3)-O-(2,4,6-トリ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[2,3,4-トリ-O-ベンジル-α-L-フコピラノシル-(1→3)-O]-(6-O-アセチル-2-アミノ-2-N-ベンジルオキシカルボニル-2-デオキシ-β-D-グリコピラノシド)

(9) の合成

2-(トリメチルシリル)エチル [メチル(5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)]-(2 \rightarrow 3)-O-(2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-O-(6-O-アセチル-2-アミノ-2-N-ベンジルオキシカルボニル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド) (7) (5.60 g, 4.60mmol) をジクロロエタン (25ml) に溶解し、モレキュラシーブス 4 A (2.6 g)、テトラメチルウレア (3.30ml, 27.6 mmol) 及び 2, 3, 4-トリ-O-ベンジル-L-フコピラノシル

フルオリド (8) (12.0 g, 27.5mmol) を加えた。室温にて 90 分間攪拌後、反応容器を遮光し、-20°C に冷却し、塩化スズ (II) (3.49 g, 18.4mmol)、過塩素酸銀 (3.85 g, 18.4mmol) を加えた。その後、反応系を 90 分間にて室温まで上昇し、24 時間攪拌した。反応終了確認後、反応液をセライトろ過し、ろ液を水洗し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的化合物 9 (6.37 g, 収率 85 %) を薄黄アモルファスとして得た。

Rf=0.41 (developed with a 10:10:3 mixture of hexane, ethyl acetate and methanol)

mp 102-108°C

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ = 7.46-7.24 (20H, m, Ph-H), 5.43 (1H, d, J=9.5Hz), 5.46 (1H, d, J=9.5Hz), 5.20-3.50 (36H, m), 3.94 (3H, s, CO₂ Me), 2.60 (1H, dd, J=4.6 and 12.5Hz, H-3e of NeuAc), 2.24 (3H, s, OAc), 2.18 (3H, s, OAc), 2.10 (3H, s, OAc), 2.08 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 2.04 (6H, s, OAc x 2), 1.88 (3H, s, OAc), 1.84 (3H, s,

NAc), 1.70 (1H, t, J=12.5Hz, H-3a of NeuAc), 1.26 (3H, d, J=6.3 Hz, Me of Fuc), 0.94-0.84 (2H, m, OCH₂ CH₂ SiMe₃), and 0.00 (9H, s, OCH₂ CH₂ SiMe₃)

Anal. Calcd for C₈₀H₁₀₄O₃₂N₂Si·3H₂O : C, 56.93; H, 6.57; N, 1.66.

Found: C, 56.72; H, 6.22; N, 1.71.

〔実施例 1-8〕

2-(トリメチルシリル)エチル [メチル(5-アセトアミド-3,5-ジデオキシ-4,7,8,9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)]-(2 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-O-[α -L-フコピラノシル-(1 \rightarrow 3)-O]-(6-O-アセチル-2-アミノ-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド)

(10) の合成

2-(トリメチルシリル)エチル [メチル(5-アセトアミド-3,5-ジデオキシ-4,7,8,9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)]-(2 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-O-[2,3,4-トリ-O-ベンジル- α -L-フコピラノシル-(1 \rightarrow 3)-O]-(6-O-アセチル-2-アミノ-2-N-ベンジルオキシカルボニル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド)

(9) (6.25 g, 3.83mmol) をエタルーノ (125 ml) に溶解し、ギ酸アンモニウム (10 g)、10% Pd-C (wet, 10 g) を加え、8 時間還流した。さらにギ酸アンモニウム (10 g)、10% Pd-C (wet, 10 g) を加え 8 時間還流した。反応終了確認後、反応液をセライトろ過し、ろ液を

濃縮し、目的化合物 10 (4.45 g, 収率 95 %) を無色のアモルファスとして得た。

Rf=0.44 (developed with a 10:2:1 mixture of ethyl acetate, ethanol and water)

mp 149-152°C

^1H NMR(CDCl_3) δ = 5.48-5.40 (2H, m), 5.34 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 5.13 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 4.96-4.84 (3H, m), 4.68-4.53 (4H, m), 4.35-3.50 (22H, m), 3.83 (3H, s, CO_2Me), 2.75 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$, H-2 of GlcN), 2.57 (1H, dd, $J=4.6$ and 12.5Hz , H-3e of NeuAc), 2.20 (3H, s, OAc), 2.15 (3H, s, OAc), 2.12 (3H, s, OAc), 2.09 (3H, s, OAc), 2.06 (9H, s, OAc x 3), 1.99 (3H, s, OAc), 1.84 (3H, s, NAc), 1.67 (1H, t, $J=12.5\text{Hz}$, H-3a of NeuAc), 1.33 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$, Me of Fuc), 0.99-0.91 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$), and 0.01 (9H, s, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$)

^{13}C NMR(CDCl_3) δ = 170.9, 170.8, 170.6, 170.5, 170.4, 170.1, 169.4, 169.3, 167.9, 103.1, 100.0, 99.6, 96.8, 79.0, 75.2, 73.3, 72.3, 72.0, 71.3, 71.0, 70.9, 69.7, 69.5, 69.4, 68.0, 67.7, 67.4, 66.6, 66.0, 62.3, 61.7, 61.6, 58.9, 53.2, 49.1, 37.4, 23.1, 21.5, 20.9, 20.8, 20.8, 20.7, 20.7, 20.6, 18.1, 16.2, and -1.4

Anal. Calcd for $\text{C}_{51}\text{H}_{80}\text{O}_{30}\text{N}_2\text{Si} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: C, 47.73; H, 6.75; N, 2.18. Found: C, 47.92; H, 6.66; N, 2.41.

[実施例 1-9]

2-(トリメチルシリル)エチル [メチル(5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヨロピラノシロネート)]-(2 \rightarrow 3)-O

— (2, 4, 6-トリ- O -アセチル- β - D -ガラクトピラノシル) —
 (1 \rightarrow 4) — O — [α - L -フコピラノシル — (1 \rightarrow 3) — O] — (6-
 O -アセチル-2-デオキシ-2-ナフトミド- β - D -グルコピラノシド)

(11) の合成

2-(トリメチルシリル) エチル [メチル (5-アセトアミド-3,
 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ- O -アセチル- α - D -グリ
 セロ- D -ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)] — (2 \rightarrow 3) — O —
 (2, 4, 6-トリ- O -アセチル- β - D -ガラクトピラノシル) —
 (1 \rightarrow 4) — O — [α - L -フコピラノシル — (1 \rightarrow 3) — O] — (6-
 O -アセチル-2-アミノ-2-デオキシ- β - D -グルコピラノシド)

(10) (2.45 g, 1.99mmol) をジクロロメタン (50ml) に溶解し、室温
 にて炭酸水素ナトリウム (670 mg, 7.98mmol)、塩化 β -ナフトイル (76
 0 mg, 3.99mmol) を加え12時間攪拌した。反応終了確認後、反応系に氷
 冷下、メタノール (10ml)、ピリジン (5.0 ml) を加え、室温にて15分
 間攪拌した。反応液を濃縮し、目的化合物11 (理論量 2.76 g) を含
 む残渣を得た。これは精製することなく、次の反応に用いた。

[実施例 1-10]

2-(トリメチルシリル) エチル [メチル (5-アセトアミド-3,
 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ- O -アセチル- α - D -グリ
 セロ- D -ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)] — (2 \rightarrow 3) — O —
 (2, 4, 6-トリ- O -アセチル- β - D -ガラクトピラノシル) —
 (1 \rightarrow 4) — O — [2, 3, 4-トリ- O -アセチル- α - L -フコピラ
 ノシル — (1 \rightarrow 3) — O] — (6- O -アセチル-2-デオキシ-2-ナフ
 タミド- β - D -グルコピラノシド) (12) の合成

実施例 1-9 で得られた 2-(トリメチルシリル) エチル [メチル (5

ーアセトアミドー3, 5ージデオキシー4, 7, 8, 9ーテトラーOーアセチルー α -D-グリセロ-D-ガラクトー2-ノヌロピラノシロネート)]-(2 \rightarrow 3)-O-(2, 4, 6-トリ- O-アセチルー β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-O-[α -L-フコピラノシル-(1 \rightarrow 3)-O]-(6-O-アセチル-2-デオキシ-2-ナフタミド- β -D-グルコピラノシド) (11) (理論量 2.76 g) を含む残渣をピリジン (25ml) に溶解し、室温にて無水酢酸 (15ml)、4-ジメチルアミノピリジン (100 mg) を加え、室温にて8時間攪拌した。反応終了確認後、氷冷下にて、メタノール (15ml) を反応系内へ添加し、室温にて30分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和硫酸銅水溶液、ついで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し目的化合物 12 (2.58 g, 収率 化合物 10 より2段階で 86 %) を薄黄アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ = 8.28 (1H, s, Napht-H), 7.92-7.82 (4H, m, Napht-H), 7.58-7.53 (2H, m, Napht-H), 6.37 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$, NH), 5.60-4.65 (14H, m), 4.56 (1H, dd, $J=4.0$ and 9.9Hz), 4.45-3.80 (11H, m), 3.86 (3H, s, CO_2Me), 3.70-3.45 (3H, m), 2.59 (1H, dd, $J=4.6$ and 12.5Hz , H-3e of NeuAc), 2.23 (3H, s, OAc), 2.17 (3H, s, OAc), 2.11 (3H, s, OAc), 2.08 (9H, s, OAc \times 3), 2.07 (9H, s, OAc \times 3), 2.00 (3H, s, OAc), 1.93 (3H, s, OAc), 1.85 (3H, s, NAc), 1.70 (1H, t, $J=12.5\text{Hz}$, H-3a of NeuAc), 1.18 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$, Me of Fuc), 0.90-0.82 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$), and -0.08 (9H, s, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$).

[実施例 1-11]

[メチル (5-アセトアミドー3, 5-ジデオキシー4, 7, 8, 9-

テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピ
 ラノシロネート) } - (2 \rightarrow 3) - O - (2, 4, 6-トリ-O-アセチ
 ル- β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - [2, 3, 4-ト
 リ-O-アセチル- α -L-フコピラノシル - (1 \rightarrow 3) - O] - (6-
 O-アセチル-2-デオキシ-2-ナフタミド- β -D-グルコピラノシ
 ル) クロライド (13) の合成

2- (トリメチルシリル) エチル [メチル (5-アセトアミド-3,
 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリ
 セロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート) } - (2 \rightarrow 3) - O
 - (2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル) -
 (1 \rightarrow 4) - O - [2, 3, 4-トリ-O-アセチル- α -L-フコピラ
 ノシル - (1 \rightarrow 3) - O] - [6-O-アセチル-2-デオキシ-2-ナ
 フタミド- β -D-グルコピラノシド) (12) (182.8 mg, 0.121 mmol)
 をクロロホルム (25ml) に溶解し、室温にてジクロロメチルメチルエーテ
 ル (55 μ l, 0.608 mmol)、塩化亜鉛 (4.2 mg, 3.08×10^{-2} mmol) を
 加え、6時間攪拌した。反応終了確認後、反応液を濃縮し、目的化合物 1
3 (理論量 172.9mg) を含む残渣を得た。これは、精製することなく次の
 反応に用いた。

[実施例 1-12]

3, 4, 5-トリメトキシベンジル [メチル (5-アセトアミド-3,
 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリ
 セロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート) } - (2 \rightarrow 3) - O
 - (2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル) -
 (1 \rightarrow 4) - O - [2, 3, 4-トリ-O-アセチル- α -L-フコピラ
 ノシル - (1 \rightarrow 3) - O] - (6-O-アセチル-2-デオキシ-2-ナ

フタミド- β -D-グルコピラノシド) (14) の合成

実施例 1-11 で得られた [メチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グロセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)] - (2 \rightarrow 3) - O - (2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - [2, 3, 4-トリ-O-アセチル- α -L-フコピラノシル - (1 \rightarrow 3) - O] - (6-O-アセチル-2-デオキシ-2-ナフタミド- β -D-グルコピラノシド) クロライド (13) (理論量 75.7 mg) を含む残渣をジクロロメタン (5.0 ml) に溶解し、モレキュラーシーブス 4 A (200 mg)、トリフルオロメタンスルホン酸スズ (II) (33.1mg, 0.078 mmol) を加えた。この混合液に、室温にて 3, 4, 5-トリメトキシベンジルアルコール (21.0mg, 0.106 mmol) とテトラメチルウレア (9.5 μ l, 0.078 mmol) とを含むジクロロメタン (3.0 ml) 溶解を滴下し 40 時間攪拌した。反応終了確認後、反応系をセライトろ過し、ろ液を飽和重曹水、食塩水の順で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し目的化合物 14 (68.0mg, 収率 化合物 12 より 2 段階で 81 %) を無色のアモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ = 8.25 (1H, s, Napht-H), 7.98-7.72 (4H, m, Napht-H), 7.63-7.50 (2H, m, Napht-H), 6.39 (2H, s, Ph-H), 6.35 (1H, d, J = 9.6 Hz, NH), 5.60-3.35 (29H, m), 3.87 (3H, s, CO₂ Me), 3.74 (3H, s, OMe), 3.47 (6H, s, OMe x 2), 2.60 (1H, dd, J=4.5 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.23 (3H, s, OAc), 2.18 (3H, s, OAc), 2.15 (3H, s, OAc), 2.09 (6H, s, OAc x 2), 2.08 (9H, s, OAc x 3), 2.05 (3H, s, OAc), 2.01 (3H, s, OAc), 1.93 (3H, s, OAc), 1.86 (3H, s, NAc), 1.7

0 (1H, t, J=12.5 Hz, H-3a of NeuAc), and 1.18 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc).

〔実施例 1-13〕

3, 4, 5-トリメトキシベンジル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロニックアシッド)] - (2 \rightarrow 3) - O - (β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - [α -L-フコピラノシル - (1 \rightarrow 3) - O] - (2-デオキシ-2-ナフタミド- β -D-グルコピラノシド) (15) の合成

3, 4, 5-トリメトキシベンジル [メチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)] - (2 \rightarrow 3) - O - (2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - [2, 3, 4-トリ-O-アセチル- α -L-フコピラノシル - (1 \rightarrow 3) - O] - (6-O-アセチル-2-デオキシ-2-ナフタミド- β -D-グルコピラノシド) (14) (68.0 mg, 4.28×10^{-2} mmol) をメタノール (5.0 ml) に溶解し、28%ナトリウムメトキシド溶液 (メタノール溶液、0.50ml) を加え室温にて14時間静置後、系内へ水 (5.0 ml) を加え、さらに12時間静置した。反応終了確認後、反応液を酸性イオン交換樹脂 (DEWEX 50W-X8) にて中和し、ろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣をポリアクリルアミドゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、凍結乾燥を行い、目的化合物 15 (36.6 mg, 収率 77%) を白色粉末として得た。

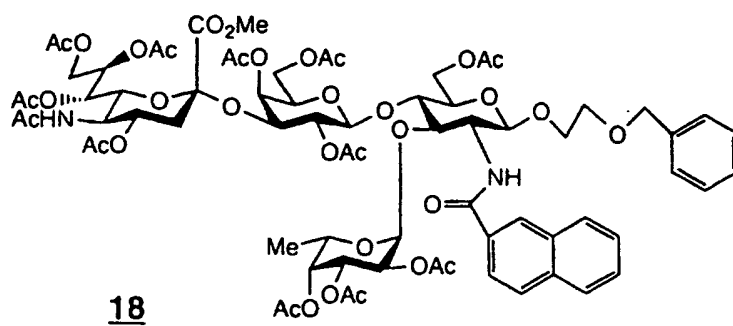
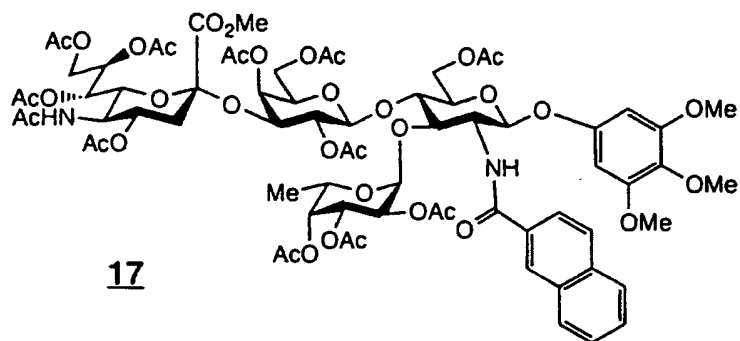
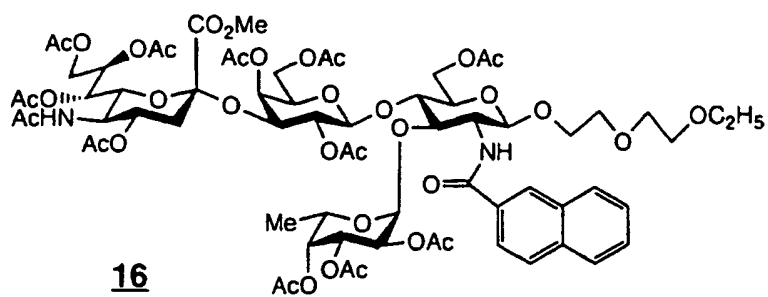
$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ = 7.97 (1H, s, Napht-H), 7.92-7.72 (4H, m, Napht-H), 7.56-7.47 (2H, m, Napht-H), 6.44 (2H, s, Ph-H), 5.02 (1H, d, J=4.0 Hz, 1-H of Fuc), 4.51-4.43 (2H, m, 1-H of GlcN and 1-H of Gal),

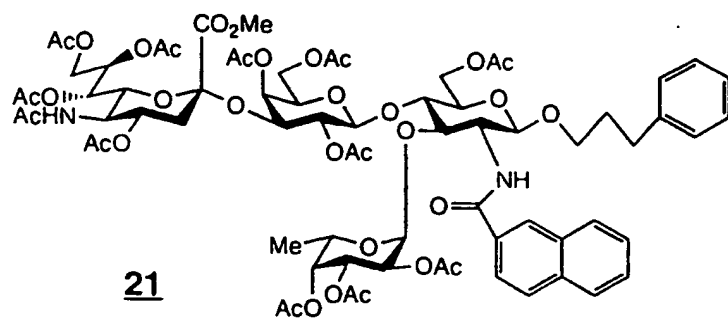
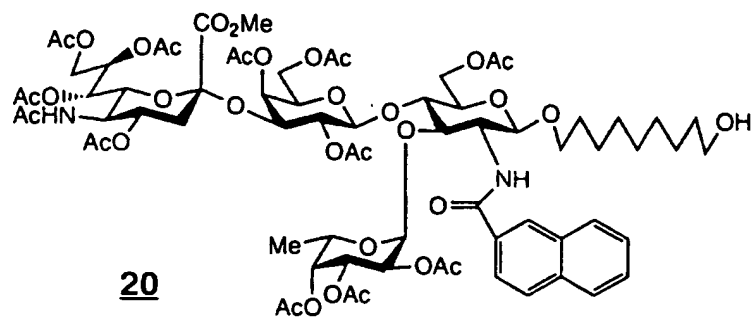
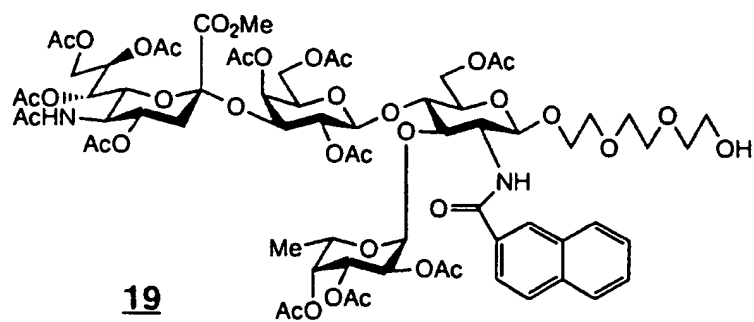
4.20-3.40 (25H, m), 3.33 (6H, s, OMe x 2), 3.26 (3H, s, OMe), 2.68 (1H, dd, J=4.5 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 1.95 (3H, s, NAc), 1.73 (1H, t, J=12.5 Hz, H-3a of NeuAc), and 1.07 (3H, d, J = 6.3 Hz, Me of Fuc).

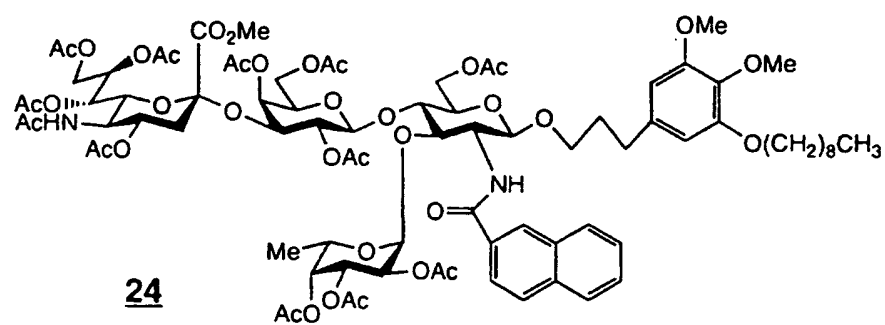
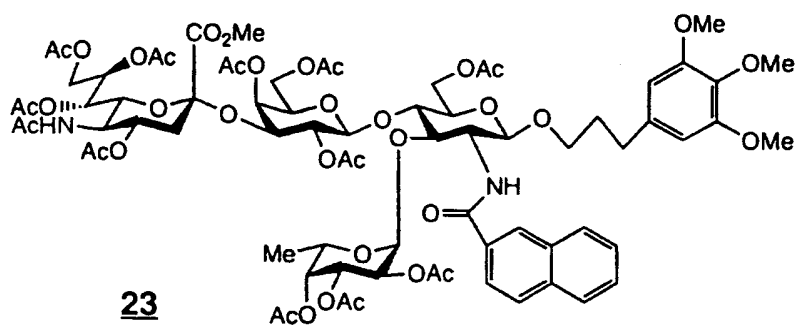
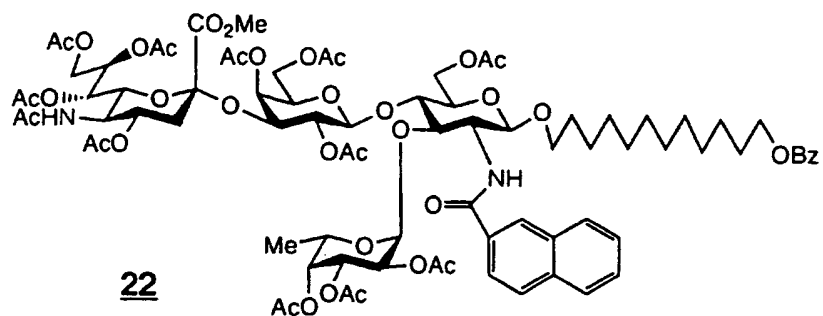
実施例 2

以下、実施例 1 と同様の方法により、化合物 13 と種々のアルコールを反応せしめ、次のグリコシデーション成績体 (16) から (30) を得た。

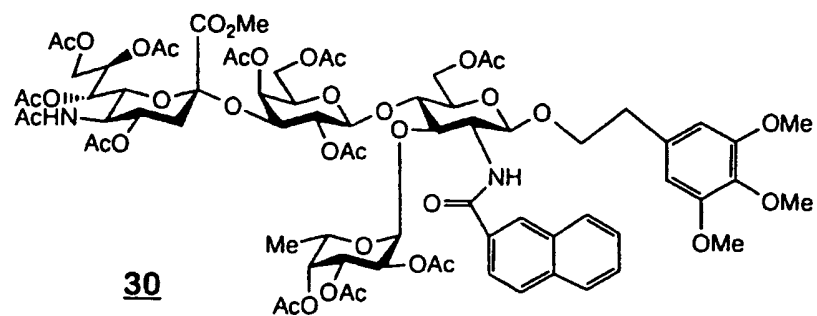
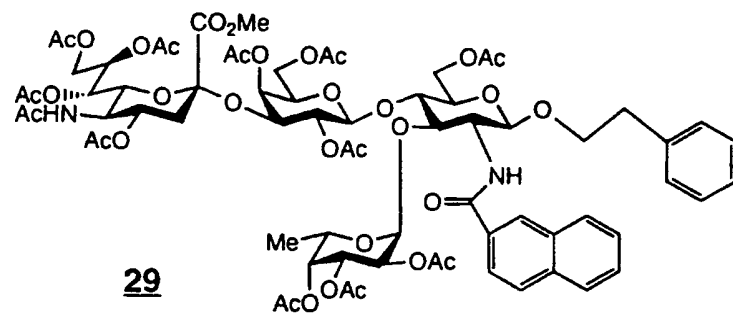
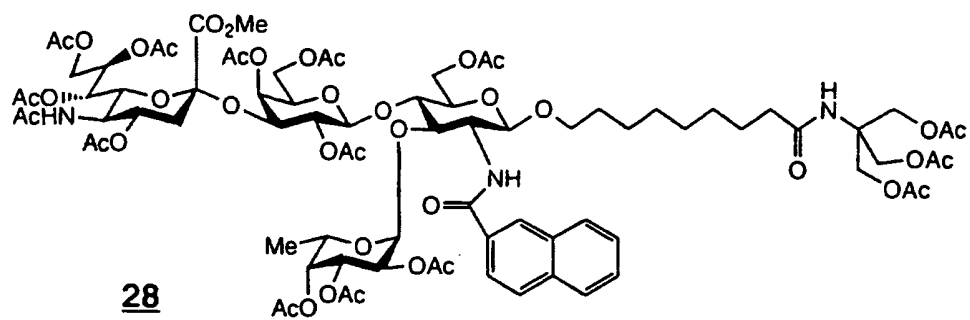
以下に化合物 (16) から (30) の構造式を示す。











2-(2-エトキシエトキシ)エチル [メチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)]-(2 \rightarrow 3)-O-(2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-O-[2, 3, 4-トリ-O-アセチル- α -L-フコピラノシル-(1 \rightarrow 3)-O]-(6-O-アセチル-2-デオキシ-2-ナフタミド- β -D-グルコピラノシド) (16)

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

8.36 (1H, s, Napht-H), 7.95-7.80 (4H, m, Napht-H), 7.60-7.50 (2H, m, Napht-H), 7.00 (1H, d, $J=9.5$ Hz, NH_{Napht}), 5.60-3.25 (37H, m), 3.86 (3H, s, CO_2 Me), 2.60 (1H, dd, $J=4.5$ and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.23 (3H, s, OAc), 2.18 (3H, s, OAc), 2.12 (3H, s, OAc), 2.11 (3H, s, OAc), 2.10 (3H, s, OAc), 2.09 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 2.05 (3H, s, OAc), 2.02 (3H, s, OAc), 2.01 (3H, s, OAc), 1.91 (3H, s, OAc), 1.86 (3H, s, NAc), 1.70 (1H, m, H-3a of NeuAc), 1.23 (3H, t, $J=6.9$ Hz, OCH_2 CH_3), and 1.21 (3H, d, $J=6.6$ Hz, Me of Fuc).

3, 4, 5-トリメトキシフェニル [メチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)]-(2 \rightarrow 3)-O-(2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-O-[2, 3, 4-トリ-O-アセチル- α -L-フコピラノシル-(1 \rightarrow 3)-O]-(6-O-アセチル-2-デオキシ-2-ナフタミド- β -D-グルコピラノシド) (17)

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

8.33 (1H, s, Napht-H), 8.00-7.80 (4H, m, Napht-H), 7.65-7.50 (2H, m, Napht-H), 6.67 (1H, d, $J=9.5$ Hz, N H Napht), 6.24 (2H, s, Ph-H), 5.65-3.60 (27H, m), 3.87 (3H, s, CO₂ Me), 3.74 (3H, s, OMe), 3.71 (6H, s, OMe x 2), 2.62 (1H, dd, $J=4.5$ and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.24 (3H, s, OAc), 2.18 (3H, s, OAc), 2.12 (3H, s, OAc), 2.11 (3H, s, OAc), 2.10 (3H, s, OAc), 2.09 (3H, s, OAc), 2.08 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 2.06 (3H, s, OAc), 2.02 (3H, s, OAc), 1.95 (3H, s, OAc), 1.86 (3H, s, NAc), 1.70 (1H, m, H-3a of NeuAc), and 1.19 (3H, d, $J=6.6$ Hz, Me of Fuc).

2-ベンジルオキシエチル [メチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)] - (2 \rightarrow 3) - O - (2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - [2, 3, 4-トリ-O-アセチル- α -L-フコピラノシル - (1 \rightarrow 3) - O] - (6-O-アセチル-2-デオキシ-2-ナフタミド- β -D-グルコピラノシド) (18)

¹H-NMR (270MHz, CDCl₃)

8.25 (1H, s, Napht-H), 7.95-7.75 (4H, m, Napht-H), 7.60-7.50 (2H, m, Napht-H), 7.20-7.25 (3H, m, Ph-H), 7.10-7.00 (2H, m, Ph-H), 6.43 (1H, d, $J=9.2$ Hz, N H Napht), 5.55-3.45 (33H, m), 3.87 (3H, s, CO₂ Me), 2.60 (1H, dd, $J=4.5$ and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.23 (3H, s, OAc), 2.17 (3H, s, OAc), 2.11 (3H, s, OAc), 2.10 (6H, s, OAc x 2), 2.09 (3H, s, OAc), 2.08 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 2.05 (3H, s, OAc), 2.00 (3H, s, OAc), 1.92 (3H, s, OAc), 1.86 (3H, s,

NAc), 1.70 (1H, m, H-3a of NeuAc), and 1.20 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc).

2-〔2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ〕エチル〔メチル
(5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-
アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネ-
ート)〕-(2 \rightarrow 3)-O-(2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-
ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-O-(2, 3, 4-トリ-O-ア-
セチル- α -L-フコピラノシル-(1 \rightarrow 3)-O)-(6-O-アセチ-
ル-2-デオキシ-2-ナフタミド- β -D-グルコピラノシド)(19)

¹H-NMR (270MHz, CDCl₃)

8.48 (1H, s, Napht-H), 8.03-7.95 (2H, m, Napht-H), 7.92-7.83 (2H, m, Napht-H), 7.60-7.51 (2H, m, Napht-H), 7.46 (1H, d, J=8.9 Hz, N H Napht), 5.60-3.10 (39H, m), 3.87 (3H, s, CO₂ Me), 2.60 (1H, d, J=4.5 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.23 (3H, s, OAc), 2.18 (3H, s, OAc), 2.13 (3H, s, OAc), 2.12 (3H, s, OAc), 2.11 (3H, s, OAc), 2.10 (3H, s, OAc), 2.08 (6H, s, OAc x 2), 2.03 (3H, s, OAc), 2.01 (3H, s, OAc), 1.91 (3H, s, OAc), 1.86 (3H, s, NAc), 1.80 (1H, br., OH), 1.70 (1H, t, J=12.5 Hz, H-3a of NeuAc), and 1.22 (3H, d, J=6.3 Hz, Me of Fuc).

9-ヒドロキシノニル〔メチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)〕-(2 \rightarrow 3)-O-(2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)

—O— { 2, 3, 4—トリ—O—アセチル— α —L—フコピラノシル— (1
→3)—O } — (6—O—アセチル—2—デオキシ—2—ナフタミド— β
—D—グルコピラノシド) (20)

¹H-NMR (270MHz, CDCl₃)

8.28 (1H, s, Napht-H), 8.00-7.75 (4H, m, Napht-H), 7.60-7.50 (2H, m, Napht-H), 6.39 (1H, d, J=8.9 Hz, N H Napht), 5.55-3.40 (31H, m), 3.86 (3H, s, CO₂ Me), 2.60 (1H, dd, J=4.5 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.23 (3H, s, OAc), 2.17 (3H, s, OAc), 2.11 (3H, s, OAc), 2.09 (6H, s, OAc x 2), 2.08 (6H, s, OAc x 2), 2.07 (6H, s, OAc x 2), 2.01 (3H, s, OAc), 1.93 (3Hs, OAc), 1.86 (3H, s, NAc), 1.80-1.60 (6H, m, H-3a of NeuAc, OH and CH₂ x 2), 1.55-1.30 (4H, m, CH₂ x 2), 1.20 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc), and 1.25-0.95 (6H, m, CH₂ x 3). 5

3—フェニルプロピル {メチル (5—アセトアミド—3, 5—ジデオキシ—4, 7, 8, 9—テトラ—O—アセチル— α —D—グリセロ—D—ガラクト—2—ノヌロピラノシロネート)} — (2→3)—O— (2, 4, 6—トリ—O—アセチル— β —D—ガラクトピラノシル)— (1→4)—O— (2, 3, 4—トリ—O—アセチル— α —L—フコピラノシル— (1→3)—O } — (6—O—アセチル—2—デオキシ—2—ナフタミド— β —D—グルコピラノシド) (21)

¹H-NMR (270MHz, CDCl₃)

8.29 (1H, s, Napht-H), 7.97-7.80 (4H, m, Napht-H), 7.65-7.50 (2H, m, Napht-H), 7.12-7.08 (3H, m, Ph-H), 6.98-6.93 (2H, m, Ph-H), 6.38 (1H, d, J=8.6 Hz, N H Napht), 5.60-3.40 (29H, m), 3.86 (3H, s,

CO₂ Me), 2.81-2.53 (3H, m, CH₂ and H-3e of NeuAc), 2.20-2.00 (2H, m, CH₂), 2.22 (3H, s, OAc), 2.14 (3H, s, OAc), 2.06 (6H, s, OAc), 2.05 (6H, s, OAc x 2), 2.04 (6H, s, OAc x 2), 2.03 (6H, s, OAc x 2), 1.99 (3H, OAc), 1.98 (3H, s, OAc), 1.89 (3H, s, NAc), 1.70 (1H, m, H-3a of NeuAc), and 1.20 (3H, d, J=6.3 Hz, Me of Fuc).

12-ベンゾイロキシドデシル {メチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)} - (2 \rightarrow 3) - O - (2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - {2, 3, 4-トリ-O-アセチル- α -L-フコピラノシル - (1 \rightarrow 3) - O} - (6-O-アセチル-2-デオキシ-2-ナフタミド- β -D-グルコピラノシド) (22)

¹H-NMR (270MHz, CDCl₃)

8.27 (1H, s, Napht-H), 8.04 (2H, d, J=7.5 Hz, Bz-H), 7.97-7.79 (4H, m, Napht-H), 7.59-7.52 (3H, m, Napht-H x 2 and Bz-H), 7.44 (2H, t, J=7.5 Hz, Bz-H), 6.67 (1H, d, J=8.6 Hz, NH₂ Napht), 5.60-3.75 (27H, m), 3.86 (3H, s, CO₂ Me), 3.64 (2H, dd, J=2.8 and 10.8 Hz, CH₂), 3.41 (2H, m, CH₂), 2.60 (1H, dd, J=4.5 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.23 (3H, s, OAc), 2.17 (3H, s, OAc), 2.11 (3H, s, OAc), 2.10 (3H, s, OAc), 2.09 (6H, s, OAc x 2), 2.08 (6H, s, OAc x 2), 2.07 (3H, s, OAc), 2.01 (3H, s, OAc), 1.93 (3H, s, OAc), 1.86 (3H, s, NAc), 1.75-1.55 (5H, m, H-3a of NeuAc and CH₂ x 2), 1.52-1.32 (4H, m, CH₂), and 1.30-0.90 (15H, m, Me of Fuc and CH₂ x 6).

3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)プロピル [メチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)]-(2 \rightarrow 3)-O-(2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-O-[2, 3, 4-トリ-O-アセチル- α -L-フコピラノシル-(1 \rightarrow 3)-O]-(6-O-アセチル-2-デオキシ-2-ナフタミド- β -D-グルコピラノシド) (23)

¹H-NMR (270MHz, CDCl₃)

8.28 (1H, s, Napht-H), 7.93-7.79 (4H, m, Napht-H), 7.58-7.52 (2H, m, Napht-H), 6.35 (1H, d, J=7.9 Hz, N H Napht), 6.20 (2H, s, Ph-H), 5.60-3.80 (29H, m), 3.86 (3H, s, CO₂ Me), 3.76 (3H, s, OMe), 3.67 (6H, s, OMe x 2), 2.65-2.38 (3H, m, H-3e of NeuAc and CH₂), 2.23 (3H, s, OAc), 2.17 (3H, s, OAc), 2.11 (3H, s, OAc), 2.09 (6H, s, OAc x 2), 2.08 (6H, s, OAc x 2), 2.05 (3H, s, OAc), 2.04 (3H, s, OAc), 2.01 (3H, s, OAc), 1.93 (3H, s, OAc), 1.86 (3H, s, NAc), 2.00-1.80 (2H, m, CH₂), 1.70 (1H, t, J=12.8 Hz, H-3a of NeuAc), and 1.20 (3H, d, J=6.3 Hz, Me of Fuc).

3-(4, 5-ジメトキシ-3-ノニロキシフェニル)プロピル [メチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)]-(2 \rightarrow 3)-O-(2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-O-[2, 3, 4-トリ-O-アセチル- α -L-フコピラノシル-(1 \rightarrow 3)-O]-(6-O-アセチル-2-デオキシ-2-ナフタミド- β -D-グルコピラノシド)

(24)

¹H-NMR (270MHz, CDCl₃)

8.28 (1H, s, Napht-H), 7.93-7.79 (4H, m, Napht-H), 7.58-7.52 (2H, m, Napht-H), 6.32 (1H, d, J=8.5 Hz, N H Napht), 6.20 (1H, s, Ph-H), 6.18 (1H, s, Ph-H), 5.60-3.60 (29H, m), 3.87 (3H, s, CO₂ Me), 3.76 (3H, s, OMe), 3.65 (3H, s, OMe), 3.55-3.40 (2H, m, CH₂), 2.60 (1H, dd, J=4.1 and 12.7 Hz, H-3e of NeuAc), 2.55-2.40 (2H, m, CH₂), 2.23 (3H, s, OAc), 2.18 (3H, s, OAc), 2.11 (6H, s, OAc x 2), 2.10 (6H, s, OAc x 2), 2.08 (6H, s, OAc x 2), 2.07 (3H, s, OAc), 2.01 (3H, s, OAc), 1.93 (3H, s, OAc), 1.86 (3H, s, NAc), 1.95-1.55 (5H, m, H-3e of NeuAc and CH₂ x 2), 1.45-1.15 (12H, m, CH₂ x 6), 1.19 (3H, d, J=6.3 Hz, Me of Fuc), and 0.88 (3H, t, J=6.6Hz, (CH₂)₈ CH₃).

3 - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - ノニロキシフェニル) プロピル [メチル (5 - アセトアミド - 3, 5 - ジデオキシ - 4, 7, 8 - 9 - テトラ - O - アセチル - α - D - グリセロ - D - ガラクト - 2 - ノヌロピラノシロネート)] - (2 → 3) - O - (2, 4, 6 - トリ - O - アセチル - β - D - ガラクトピラノシル) - (1 → 4) - O - {2, 3, 4 - トリ - O - アセチル - α - L - フコピラノシル - (1 → 3) - O} - (6 - O - アセチル - 2 - デオキシ - 2 - ナフタミド - β - D - グルコピラノシド)

(25)

¹H-NMR (270MHz, CDCl₃)

8.28 (1H, s, Napht-H), 7.94-7.79 (4H, m, Napht-H), 7.59-7.52 (2H, m, Napht-H), 6.37 (1H, d, J=8.6 Hz, N H Napht), 6.19 (2H, s, Ph-H), 5.60-3.80 (29H, m), 3.86 (3H, s, CO₂ Me), 3.64 (6H, s, OMe x 2),

3.55-3.40 (2H, m, CH₂), 2.60 (1H, dd, J=4.6 and 12.2 Hz, H-3e of NeuAc), 2.55-2.40 (2H, m, CH₂), 2.23 (3H, s, OAc), 2.18 (3H, s, OAc), 2.11 (3H, s, OAc), 2.10 (9H, s, OAc x 3), 2.08 (6H, s, OAc x 2), 2.07 (3H, s, OAc), 2.01 (3H, s, OAc), 1.94 (3H, s, OAc), 1.86 (3H, s, NAc), 1.95-1.55 (5H, m, H-3a of NeuAc and CH₂ x 2), 1.45-1.15 (12H, m, CH₂ x 6), 1.20 (3H, d, J=6.3 Hz, Me of Fuc), and 0.88 (3H, t, J=6.6 Hz, (CH₂)₈ CH₃).

3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) プロピル [メチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)] - (2 \rightarrow 3) - O - (2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - [2, 3, 4-トリ-O-アセチル- α -L-フコピラノシル - (1 \rightarrow 3) - O] - (6-O-アセチル-2-デオキシ-2-ベンザミド- β -D-グルコピラノシド) (26)

¹H-NMR (270MHz, CDCl₃)

7.73 (2H, d, J=7.7 Hz, Bz-H), 7.51-7.41 (3H, m, Bz-H), 6.25 (2H, s, Ph-H), 6.20 (1H, d, J=8.6 Hz, NH Bz), 5.60-3.60 (27H, m), 3.86 (3H, s, CO₂ Me), 3.78 (3H, s, OMe), 3.75 (6H, s, OMe x 2), 3.50-3.40 (2H, m, CH₂), 2.59 (1H, dd, J=4.6 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.53-2.40 (2H, m, CH₂), 2.21 (3H, s, OAc), 2.16 (3H, s, OAc), 2.11 (3H, s, OAc), 2.10 (3H, s, OAc), 2.09 (3H, s, OAc), 2.08 (3H, s, OAc), 2.06 (6H, s, OAc x 2), 2.04 (3H, s, OAc), 2.00 (3H, s, OAc), 1.93 (3H, s, OAc), 1.85 (3H, s, NAc), 1.90-1.65 (3H, m, H-3a of NeuAc and CH₂), and 1.20 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc).

3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピル [メチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)]-(2 \rightarrow 3)-O-(2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-O-[2, 3, 4-トリ-O-アセチル- α -L-フコピラノシル-(1 \rightarrow 3)-O)-(6-O-アセチル-2-デオキシ-2-ナフタミド- β -D-グルコピラノシド) (27)

¹H-NMR (270MHz, CDCl₃)

8.30 (1H, s, Napht-H), 7.98-7.78 (4H, m, Napht-H), 7.62-7.48 (2H, m, Napht-H), 7.53 (2H, d, J=8.6 Hz, Ph-H), 7.30 (2H, d, J=8.6 Hz, Ph-H), 6.68 (1H, d, J=8.5 Hz, N H Napht), 5.65-3.35 (29H, m), 3.86 (3H, s, CO₂ Me), 2.77 (2H, t, J=7.9 Hz, CH₂), 2.59 (1H, m, H-3e of NeuAc), 2.23 (3H, s, OAc), 2.18 (3H, s, OAc), 2.12 (3H, s, OAc), 2.10 (6H, s, OAc x 2), 2.09 (6H, s, OAc x 2), 2.07 (6H, s, OAc x 2), 2.00 (3H, s, OAc), 1.93 (3H, s, OAc), 1.86 (3H, s, NAc), 2.00-1.80 (2H, m, CH₂), 1.70 (1H, t, J=12.5 Hz, H-3a of NeuAc), and 1.20 (3H, d, J=6.3 Hz, Me of Fuc).

8-[[1, 1, 1-トリ(アセトキシメチル)メチル]アミノカルボニル]オクチル [メチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)]-(2 \rightarrow 3)-O-(2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-O-[2, 3, 4-トリ-O-アセチル- α -L-フコピラノシル-(1 \rightarrow

3) -O] - (6-O-アセチル-2-デオキシ-2-ナフタミド-β-D-グルコピラノシド) (28)

¹H-NMR (270MHz, CDCl₃)

8.28 (1H, s, Napht-H), 8.00-7.78 (4H, m, Napht-H), 7.62-7.50 (2H, m, Napht-H), 6.65 (1H, d, J=8.5 Hz, N H Napht), 5.87 (1H, s, NH), 5.60-3.30 (29H, m), 4.29 (6H, s, CH₂ OAc x 3), 3.86 (3H, s, CO₂ Me), 2.60 (1H, dd, J=4.5 and 12.2 Hz, H-3e of NeuAc), 2.23 (3H, s, OAc), 2.18 (6H, s, OAc x 2), 2.17 (6H, s, OAc x 2), 2.12 (3H, s, OAc), 2.10 (6H, s, OAc x 2), 2.08 (6H, s, OAc x 2), 2.06 (3H, s, OAc), 2.01 (3H, s, OAc), 1.98 (3H, s, OAc), 1.93 (3H, s, OAc), 1.86 (3H, s, NAc), 2.30-1.80 (4H, m, CH₂ x 2), 1.70 (1H, t, J=12.2 Hz, H-3a of NeuAc), 1.55-0.90 (10H, m, CH₂ x 5), and 1.20 (3H, d, J=6.3 Hz, Me of Fuc).

2-フェニルエチル [メチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-α-D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)] - (2→3) -O- (2, 4, 6-トリ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル) - (1→4) -O- {2, 3, 4-トリ-O-アセチル-α-L-フコピラノシル (1→3) -O} - (6-O-アセチル-2-デオキシ-2-ナフタミド-β-D-グルコピラノシド) (29)

¹H-NMR (270MHz, CDCl₃)

8.20 (1H, s, Napht-H), 7.98-7.81 (3H, m, Napht-H), 7.77 (1H, dd, J=1.7 and 8.6 Hz, Napht-H), 7.62-7.55 (2H, m, Napht-H), 7.07-6.92 (5H, m, Ph-H), 6.23 (1H, d, J=8.6 Hz, NH Napht), 5.60-3.75 (27H,

m), 3.86 (3H, s, CO₂ Me), 3.68-3.61 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=6.9 Hz, CH₂), 2.59 (1H, dd, J=4.3 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.23 (3H, s, OAc), 2.18 (3H, s, OAc), 2.13 (3H, s, OAc), 2.10 (3H, s, OAc), 2.09 (3H, s, OAc), 2.08 (6H, s, OAc x 2), 2.05 (3H, s, OAc), 2.04 (3H, s, OAc), 2.01 (3H, s, OAc), 1.93 (3H, s, OAc), 1.86 (3H, s, NAc), 1.70 (1H, t, J=12.5 Hz, H-3a of NeuAc), and 1.19 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc).

2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) エチル [メチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)] - (2 \rightarrow 3) - O - (2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - [2, 3, 4-トリ-O-アセチル- α -L-フコピラノシル - (1 \rightarrow 3) - O] - (6-O-アセチル-2-デオキシ-2-ナフタミド- β -D-グルコピラノシド) (30)

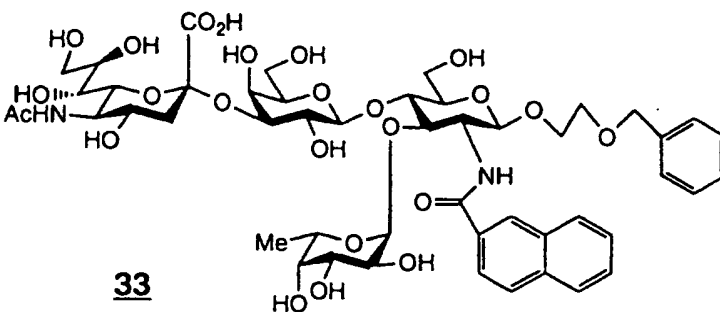
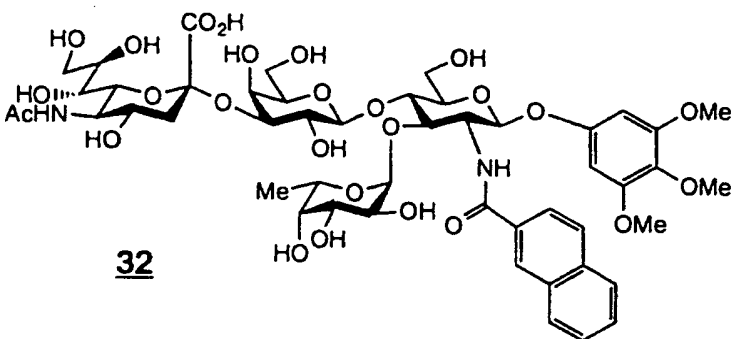
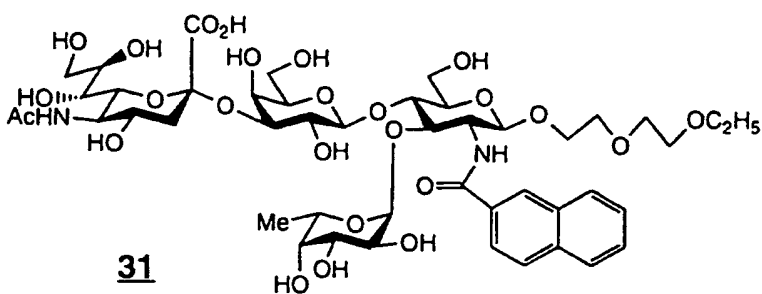
¹H-NMR (270MHz, CDCl₃)

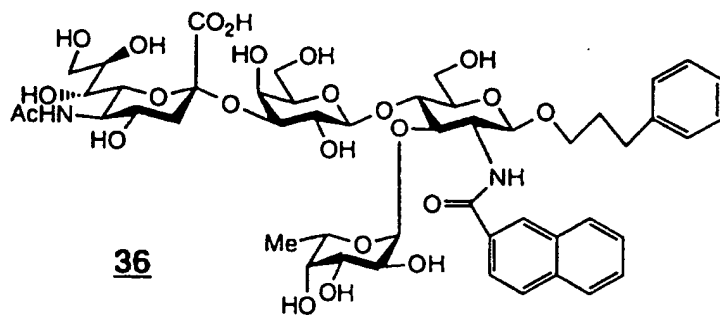
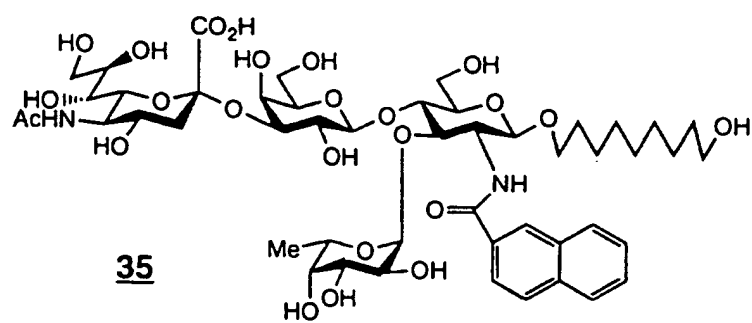
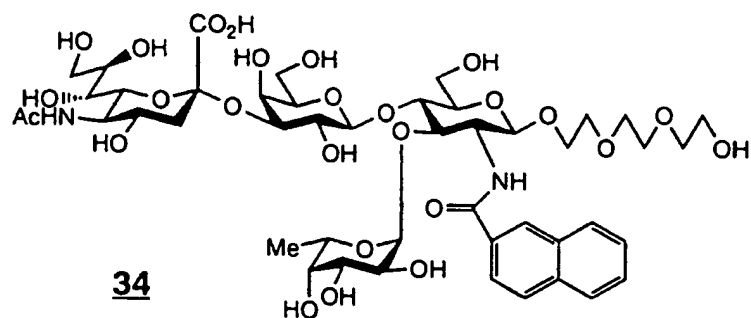
8.26 (1H, s, Napht-H), 7.98-7.86 (3H, m, Napht-H), 7.78 (1H, dd, J=1.7 and 8.6 Hz, Napht-H), 7.61-7.52 (2H, m, Napht-H), 6.35 (1H, d, J=8.9 Hz, N H Napht), 6.33 (2H, s, Ph-H), 5.60-3.60 (29H, m), 3.86 (3H, s, CO₂ Me), 3.72 (9H, s, OMe x 3), 2.76 (2H, t, J=7.3 Hz, CH₂), 2.60 (1H, dd, J=4.5 and 12.9 Hz, H-3e of NeuAc), 2.23 (3H, s, OAc), 2.17 (3H, s, OAc), 2.11 (3H, s, OAc), 2.10 (3H, s, OAc), 2.09 (3H, s, OAc), 2.08 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 2.06 (3H, s, OAc), 2.05 (3H, s, OAc), 2.01 (3H, s, OAc), 1.93 (3H, s, OAc), 1.86 (3H, s, NAc), 1.70 (1H, t, J=12.9 Hz, H-3a of NeuAc).

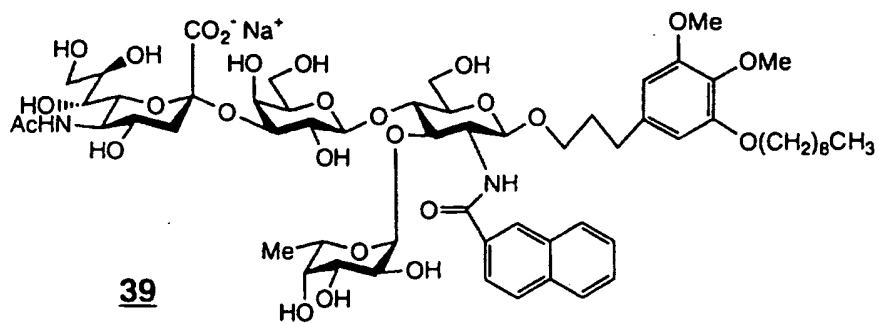
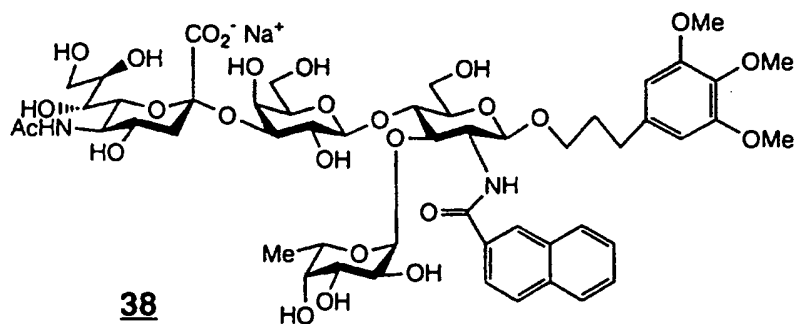
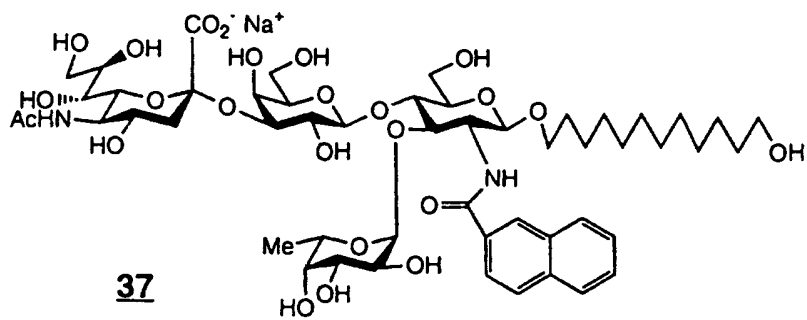
and 1.19 (3H, d, $J=6.3$ Hz, Me of Fuc).

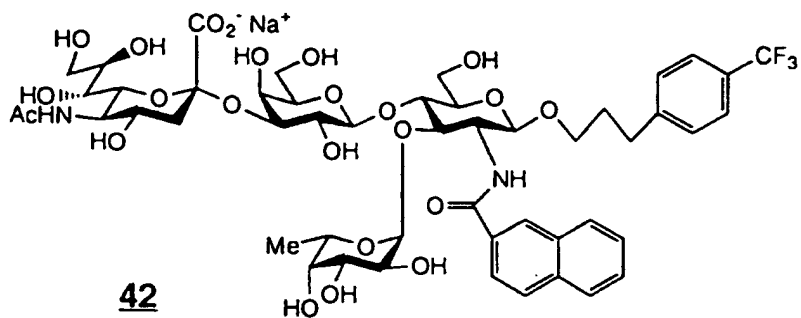
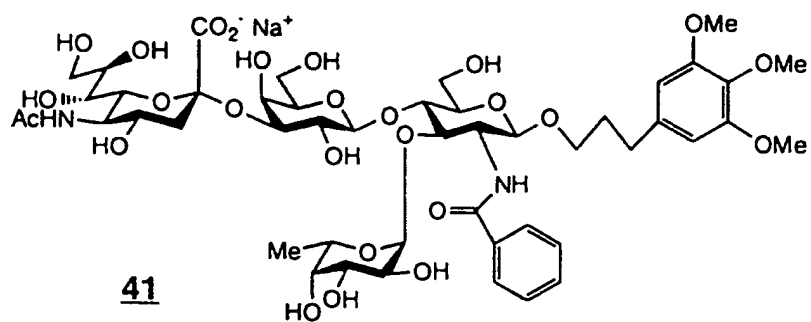
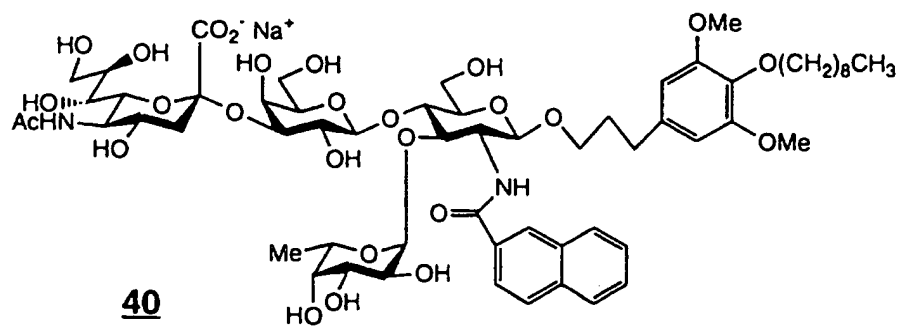
以下、実施例1と同様の方法で、上記の化合物(16)から(30)より、次の本発明化合物(31)から(45)を得た。なお、一部の化合物については、酸性イオン交換樹脂(DOWEX 50W-8)による中和処理を省略して単離した。

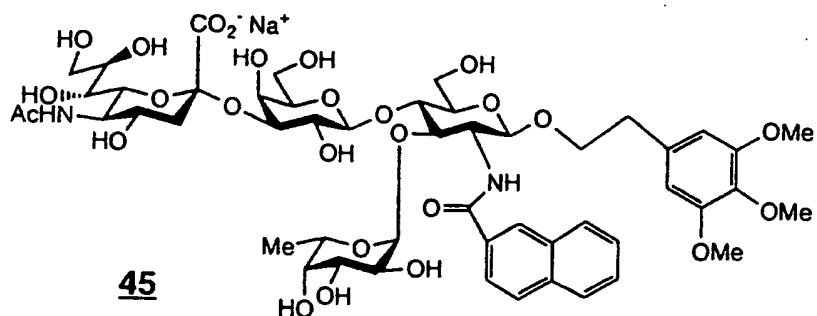
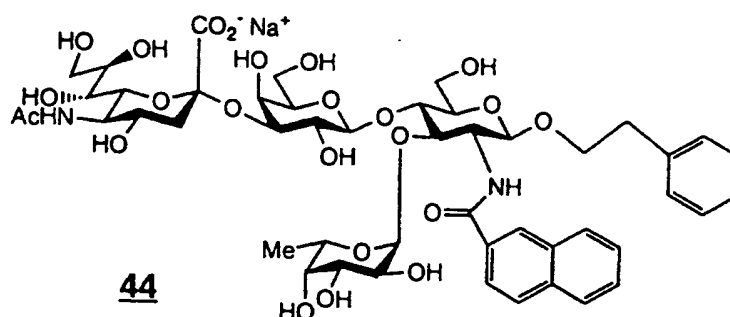
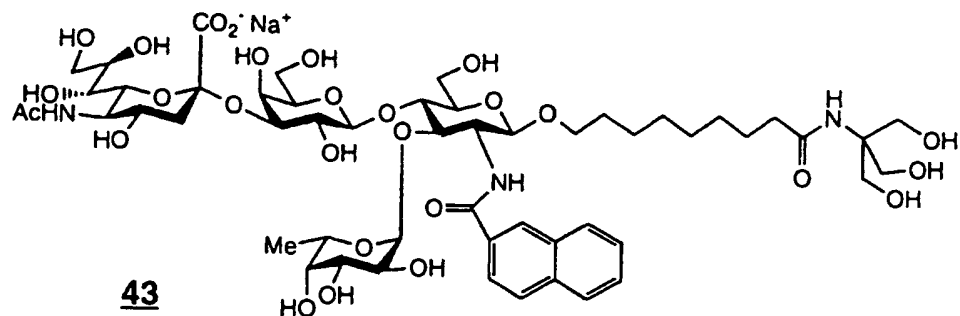
以下に化合物(31)から(45)の構造式を示す。











2- (2-エトキシエトキシ) エチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロニックアシッド) - (2 \rightarrow 3) - O - (β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - [α -L-フコピラノシル - (1 \rightarrow 3) - O] - (2-デオキシ-2-ナフタミド- β -D-グルコピラノシド) (31)

¹H-NMR (270MHz, CD₃ OD)

8.30 (1H, s, Napht-H), 7.95-7.80 (4H, m, Napht-H), 7.55-7.40 (2H, m, Napht-H), 5.06 (1H, d, J=3.3 Hz, H-1 of Fuc), 4.63 (1H, d, J=7.6 Hz), 4.45 (1H, d, J=7.6 Hz), 4.25-3.10 (33 H), 2.78 (1H, dd, J=4.5 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 1.91 (3H, s, NAc), 1.63 (1H, t, J=12.5 Hz, H-3a of NeuAc), 1.06 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc) and 0.91 (3H, t, J=6.9 Hz, OCH₂ CH₃).

3, 4, 5-トリメトキシフェニル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロニックアシッド) - (2 \rightarrow 3) - O - (β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - [α -L-フコピラノシル - (1 \rightarrow 3) - O] - (2-デオキシ-2-ナフタミド- β -D-グルコピラノシド) (3 2)

¹H-NMR (270MHz, D₂O)

8.24 (1H, s, Napht-H), 8.00-7.80 (4H, m, Napht-H), 7.65-7.50 (2H, m, Napht-H), 6.28 (2H, s, Ph-H), 5.28 (1H, d, J=7.6 Hz), 5.11 (1H, d, J=4.0 Hz, H-1 of Fuc), 4.50 (1H, d, J=7.6 Hz), 4.10 (23H, m), 3.50 (6H, s, OMe x 2), 3.45 (3H, s, OMe), 2.67 (1H, m, H-3e of NeuAc), 1.94 (3H, s, NAc), 1.76 (1H, m, H-3a of NeuAc), and 1.09 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc).

2-ベンジルオキシエチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロニックアシッド) - (2 \rightarrow 3) - O - (β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - [α -L-フコピラノシル - (1 \rightarrow 3) - O] - (2-デオキシ-2

—ナフタミド— β -D-グルコピラノシド) (33)

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, D_2O)

8.20 (1H, s, Napht-H), 7.87-7.83 (3H, m, Napht-H), 7.68 (1H, d, $J=8.6$ Hz, Napht-H), 7.60-7.51 (2H, m, Napht-H), 6.92-6.74 (5H, m, Ph-H), 5.11 (1H, d, $J=3.6$ Hz, H-1 of Fuc), 4.76 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 4.48 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 4.30-3.40 (29H, m), 2.68 (1H, dd, $J=4.5$ and 12.2 Hz, H-3e of NeuAc), 1.95 (3H, s, NAc), 1.72 (1H, t, $J=12.2$ Hz, H-3a of NeuAc), and 1.09 (3H, d, $J=6.3$ Hz, Me of Fuc).

2-〔2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ〕エチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロニックアシッド)-(2 \rightarrow 3)-O-(β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-O-〔 α -L-フコピラノシル-(1 \rightarrow 3)-O〕-(2-デオキシ-2-ナフタミド- β -D-グルコピラノシド) (34)

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, D_2O)

8.34 (1H, s, Napht-H), 8.03-7.94 (3H, m, Napht-H), 7.82 (1H, m, Napht-H), 7.66-7.60 (2H, m, Napht-H), 5.16 (1H, d, $J=3.6$ Hz, H-1 of Fuc), 4.78 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 4.51 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 4.25-3.43 (27H, m), 3.30-3.24 (4H, m), 3.00-2.84 (4H, m), 2.71 (1H, dd, $J=4.2$ and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 1.97 (3H, s, NAc), 1.74 (1H, t, $J=12.5$ Hz, H-3a of NeuAc), and 1.11 (3H, d, $J=6.6$ Hz, Me of Fuc).

9-ヒドロキシノニル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロニックアシッド)

— (2→3) —O— (β-D-ガラクトピラノシル) — (1→4) —O—
 [α-L-フコピラノシル— (1→3) —O] — (2-デオキシ-2-ナ
 フタミド-β-D-グルコピラノシド) (35)

¹H-NMR (270MHz, D₂O)

8.29 (1H, s, Napht-H), 7.98-7.86 (3H, m, Napht-H), 7.76 (1H, d, J=8.6 Hz, Napht-H), 7.60-7.50 (2H, m, Napht-H), 5.10 (1H, d, J=3.6 Hz, H-1 of Fuc), 4.65 (1H, d), 4.49 (1H, d, J=7.6 Hz), 4.15-3.35 (25H, m), 3.21 (2H, t, J=6.8 Hz, CH₂), 2.67 (1H, dd, J=4.3 and 11.9 Hz, H-3e of NeuAc), 1.95 (3H, s, NAc), 1.72 (1H, t, J=11.9 Hz, H-3a of NeuAc), 1.40-1.23 (2H, m, CH₂), 1.15 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc), 1.02-0.87 (4H, m, CH₂ x 2), 0.82 (2H, m, CH₂), and 0.40 (6H, m, CH₂ x 3).

3-フェニルプロピル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-α-D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロニックアシッド)
 — (2→3) —O— (β-D-ガラクトピラノシル) — (1→4) —O—
 [α-L-フコピラノシル— (1→3) —O] — (2-デオキシ-2-ナ
 フタミド-β-D-グルコピラノシド) (36)

¹H-NMR (270MHz, D₂O)

8.26 (1H, s, Napht-H), 7.89-7.84 (3H, m, Napht-H), 7.75 (1H, d, J=10.6Hz, Napht-H), 7.58-7.47 (2H, m, Napht-H), 6.88-6.77 (3H, m, Ph-H), 6.61 (2H, d, J=6.6 Hz, Ph-H), 5.17 (1H, d, J=4.0 Hz, H-1 of Fuc), 4.77 (1H, d), 4.49 (1H, d, J=7.9 Hz), 4.25-3.40 (25H, m), 2.70 (1H, dd, J=3.6 and 12.2 Hz, H-3e of NeuAc), 2.38-2.23 (2H, m, CH₂), 1.95 (3H, s, NAc), 1.77 (1H, t, J=12.2 Hz, H-3a of NeuAc),

1.70-1.58 (2H, m, CH₂), and 1.10 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc).

12-ヒドロキシドデシル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロニックアシッド) - (2 \rightarrow 3) - O - (β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - [α -L-フコピラノシル - (1 \rightarrow 3) - O] - (2-デオキシ-2-ナフタミド- β -D-グルコピラノシド) (37)

¹H-NMR (270MHz, CD₃ OD)

8.28 (1H, s, Napht-H), 7.89-7.81 (4H, m, Napht-H), 7.50-7.45 (2H, m, Napht-H), 5.04 (1H, d, J=4.3 Hz, H-1 of Fuc), 4.56 (1H, d, J=8.3 Hz), 4.46 (1H, d, J=7.6 Hz), 4.20-3.30 (27H, m), 2.79 (1H, dd, J=3.3 and 11.9 Hz, H-3e of NeuAc), 1.91 (3H, s, NAc), 1.63 (1H, m, H-3a of NeuAc), 1.42-1.30 (4H, m, CH₂ x 2), 1.20-0.70 (16H, m, CH₂ x 8), and 1.06 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc).

3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) プロピル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロニックアシッド) - (2 \rightarrow 3) - O - (β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - [α -L-フコピラノシル - (1 \rightarrow 3) - O] - (2-デオキシ-2-ナフタミド- β -D-グルコピラノシド) (38)

¹H-NMR (270MHz, CD₃ OD)

8.26 (1H, s, Napht-H), 7.82-7.78 (4H, m, Napht-H), 7.49-7.43 (2H, m, Napht-H), 6.15 (2H, s, Ph-H), 5.06 (1H, d, J=4.3 Hz, H-1 of Fuc), 4.56 (1H, d, J=8.0 Hz), 4.45 (1H, d, J=7.6 Hz), 4.20-3.30 (25H, m), and 1.06 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc).

m), 3.54 (3H, s, OMe), 3.45 (6H, s, OMe x 2), 2.80 (1H, dd, J=4.5 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.52-2.30 (2H, m, CH₂), 1.90 (3H, s, NAc), 1.80-1.55 (3H, m, CH₂ and H-3a of NeuAc), and 1.05 (3H, d, J=6.3 Hz, Me of Fuc).

3-(4,5-ジメトキシ-3-ニロキシフェニル)プロピル (5-アセトアミド-3,5-ジデオキシ- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロニックアシッド)-(2 \rightarrow 3)-O-(β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-O- $\{\alpha$ -L-フコピラノシル-(1 \rightarrow 3)-O}- (2-デオキシ-2-ナフタミド- β -D-グルコピラノシド) (39)

¹H-NMR (270MHz, CD₃OD)

8.26 (1H, s, Napht-H), 7.81-7.78 (4H, m, Napht-H), 7.51-7.43 (2H, m, Napht-H), 6.15 (1H, s), 6.12 (1H, s), 5.06 (1H, d, J=4.3 Hz, H-1 of Fuc), 4.57 (1H, d, J=8.0 Hz), 4.46 (1H, d, J=7.6 Hz), 4.20-3.30 (27H, m), 3.56 (3H, s, OMe), 3.47 (3H, s, OMe), 2.79 (1H, dd, J=4.5 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.55-2.35 (2H, m, CH₂), 1.91 (3H, s, NAc), 1.80-1.58 (3H, m, CH₂ and H-3a of NeuAc), 1.55-1.40 (2H, m, CH₂), 1.30-1.10 (12H, m, CH₂ x 6), 1.07 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc), and 0.80 (3H, t, J=6.7 Hz, (CH₂)₈ CH₃).

3-(3,5-ジメトキシ-4-ニロキシフェニル)プロピル (5-アセトアミド-3,5-ジデオキシ- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロニックアシッド)-(2 \rightarrow 3)-O-(β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-O- $\{\alpha$ -L-フコピラノシル-(1

→3) - O) - (2-デオキシ-2-ナフタミド-β-D-グルコピラノシド) (40)

¹H-NMR (270MHz, CD₃ OD)

8.27 (1H, s, Napht-H), 7.81-7.78 (4H, m, Napht-H), 7.49-7.42 (2H, m, Napht-H), 6.14 (2H, s, Ph-H), 5.06 (1H, d, J=4.0 Hz, H-1 of Fuc), 4.57 (1H, d, J=8.0 Hz), 4.46 (1H, d, J=7.6 Hz), 4.20-3.30 (27H, m), 3.43 (6H, s, OMe x 2), 2.78 (1H, dd, J=4.5 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.47-2.39 (2H, m, CH₂), 1.91 (3H, s, NAc), 1.80-1.58 (3H, m, CH₂ and H-3a of NeuAc), 1.55-1.40 (2H, m, CH₂), 1.30-1.10 (12H, m, CH₂ x 6), 1.06 (3H, d, J=6.3 Hz, Me of Fuc), and 0.80 (3H, t, J=6.7 Hz, (CH₂)₈ CH₃).

3 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) プロピル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-α-D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロニックアシッド) - (2→3) - O - (β-D-ガラクトピラノシル) - (1→4) - O - (α-L-フコピラノシル - (1→3) - O) - (2-デオキシ-2-ベンザミド-β-D-グルコピラノシド) (41)

¹H-NMR (270MHz, CD₃ OD)

7.72 (2H, d, J=7.3 Hz, Bz-H), 7.42-7.30 (3H, m, Bz-H), 6.23 (2H, s, Ph-H), 4.99 (1H, d, J=4.3 Hz, H-1 of Fuc), 4.54 (1H, d, J=7.6 Hz), 4.45 (1H, d, J=7.9 Hz), 4.20-3.30 (25H, m), 3.61 (6H, s, OMe x 2), 3.59 (3H, s, OMe), 2.78 (1H, dd, J=4.5 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.45-2.41 (2H, m, CH₂), 1.91 (3H, s, NAc), 1.80-1.55 (3H, CH₂ and H-3a of NeuAc), and 1.05 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc).

3-(4-トリフルオロメチル)フェニルプロピル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロニックアシッド)-(2 \rightarrow 3)-O-(β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-O- $\{\alpha$ -L-フコピラノシル-(1 \rightarrow 3)-O}-
 -(2-デオキシ-2-ナフタミド- β -D-グルコピラノシド) (42)
¹H-NMR (270MHz, D₂O)

8.06 (1H, s, Napht-H), 7.60-7.50 (1H, m, Napht-H), 7.40 7.10 (3H, m, Napht-H), 7.05-6.88 (2H, m, Napht-H), 6.66 (2H, d, J=8.0 Hz, Ph-H), 6.32 (2H, d, J=8.0 Hz, Ph-H), 5.16 (1H, d, J=4.0 Hz, H-1 of Fuc), 4.60-4.45 (2H, m, H-1 of Gal and H-1 of GlcN), 4.30-3.40 (2H, m), 3.35-3.20 (2H, m, CH₂), 2.68 (1H, dd, J=4.5 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.15-2.00 (2H, m, CH₂), 1.94 (3H, s, NAc), 1.72 (1H, t, J=12.5 Hz, H-3a of NeuAc), 1.45-1.25 (2H, m, CH₂), and 1.10 (3H, d, J=6.5 Hz, Me of Fuc).

8-[[1, 1, 1-トリ(ヒドロキシメチル)メチル]アミノカルボニル]オクチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロニックアシッド)-(2 \rightarrow 3)-O-(β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-O- $\{\alpha$ -L-フコピラノシル-(1 \rightarrow 3)-O}-
 -(2-デオキシ-2-ナフタミド- β -D-グルコピラノシド) (43)

¹H-NMR (270MHz, D₂O)

8.30 (1H, s, Napht-H), 7.99-7.84 (3H, m, Napht-H), 7.78 (1H, dd, J=1.5 and 8.9 Hz, Napht-H), 7.62-7.50 (2H, m, Napht-H), 5.14 (1H,

d, $J=4.0$ Hz, H-1 of Fuc), 4.80-4.60 (1H, m), 4.49 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 4.20-3.40 (31H, m), 2.69 (1H, dd, $J=4.5$ and 12.4 Hz, H-3e of NeuAc), 1.95 (3H, s, NAc), 1.72 (1H, dd, $J=12.4$ Hz, H-3a of NeuAc), 1.66 (2H, t, $J=7.8$ Hz, CH_2), 1.40-1.25 (2H, m, CH_2), 1.10 (3H, d, $J=6.6$ Hz, Me of Fuc), 1.02-0.89 (2H, m, CH_2), 0.84-0.68 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), and 0.62-0.35 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$).

2-フェニルエチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロニックアシッド) - (2 \rightarrow 3) - O - (β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - [α -L-フコピラノシル - (1 \rightarrow 3) - O] - (2-デオキシ-2-ナフタミド- β -D-グルコピラノシド) (44)

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, D_2O)

8.00-7.91 (4H, m, Napht-H), 7.66-7.54 (3H, m, Napht-H), 6.98 (2H, d, $J=7.3$ Hz, Ph-H), 6.67 (2H, t, $J=7.3$ Hz, Ph-H), 6.49 (1H, t, $J=7.3$ Hz, Ph-H), 5.03 (1H, d, $J=4.3$ Hz, H-1 of Fuc), 4.70-4.50 (1H, d), 4.48 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 4.20-3.40 (25H, m), 2.75-2.60 (3H, m, $\text{OCH}_2 \text{CH}_2 \text{Ph}$ and H-3e of NeuAc), 1.95 (3H, s, NAc), 1.72 (1H, t, $J=12.2$ Hz, H-3a of NeuAc), and 1.07 (3H, d, $J=6.6$ Hz, Me of Fuc).

2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)エチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロニックアシッド) - (2 \rightarrow 3) - O - (β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - [α -L-フコピラノシル - (1 \rightarrow 3) - O] - (2-デオキシ-2-ナフタミド- β -D-グルコピラノシド) (45)

¹H-NMR (270MHz, D₂O)

7.84-7.74 (4H, m, Napht-H), 7.55-7.50 (2H, m, Napht-H), 7.42 (1H, d, J=8.6 Hz, Napht-H), 6.33 (2H, s, Ph-H), 4.95 (1H, d, J=4.0 Hz, H-1 of Fuc), 4.70-4.60 (1H, d), 4.48 (1H, d, J=7.6 Hz), 4.20-3.35 (25H, m), 3.47 (9H, s, OMe x 3), 2.78-2.65 (3H, m, OCH₂ CH₂ Ph and H-3e of NeuAc), 1.95 (3H, s, NAc), 1.78 (1H, t, J=12.5 Hz, H-3a of NeuAc), and 1.05 (3H, d, J=6.3 Hz, Me of Fuc).

[参考例1]

2-(トリメチルシリル)エチル 2-N-アリルオキシカルボニル-2-アミノ-2-デオキシ-3, 4, 6-トリ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド (46) の合成

2-N-アリルオキシカルボニル-2-アミノ-2-デオキシ-1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノース (47) (17.256 g, 0.40mmol) を塩化メチレン (1035ml) に溶解し、-15℃に冷却後、この溶液に25%臭化水素-酢酸溶液 (388.4 g, 1.20mmol) を1時間かけて滴下した。-15℃にて2時間攪拌し、TLCにて2-N-アリルオキシカルボニル-2-アミノ-2-デオキシ-3, 4, 6-トリ-O-アセチル-α-D-グルコピラノシル ブロマイド (48) の生成確認後、反応溶液を水、5%重曹水、水の順で洗浄し、有機層をモレキュラーシーブス4Aにて乾燥し、ろ過し、化合物48の塩化メチレン溶液を得た。このようにして得た化合物48の塩化メチレン溶液を-5℃で2-(トリメチルシリル)エタノール (94.6 g, 0.80mmol)、炭酸銀 (I) (331 g, 1.2 mmol) およびモレキュラーシーブス4A (429 g) の塩化メチレン (1035ml) 混合液中に90分かけて滴下後、1時間攪拌した。反応終了確認後、反応液をろ過し、ろ液を5%重曹水、水の順で洗浄し、有機層を濃縮

した。得られた残渣をトルエンに溶解し、ヘキサン中に滴下し、析出した結晶をろ取することにより目的化合物46 (153.0 g, 収率78%)を白色結晶として得た。融点70-72℃。

¹H-NMR (270MHz, CDCl₃)

5.81 (1H, m)、5.27-5.08 (4H, m)、4.96 (1H, t, J=9.6 Hz)、4.65-4.45 (2H, m)、4.47 (1H, d, J=4.3 Hz, H-1)、4.20 (1H, dd, J=4.6 and 11.9 Hz)、4.04 (1H, dd, J=2.3 and 11.9 Hz)、3.89 (1H, m)、3.65 (1H, m)、3.63-3.45 (2H, m)、1.99 (3H, s, Ac)、1.94 (3H, s, Ac)、1.93 (3H, s, Ac)、0.94-0.80 (2H, m, OCH₂ CH₂ SiMe₃)、and -0.08 (9H, s, OCH₂ CH₂ SiMe₃).

[参考例2]

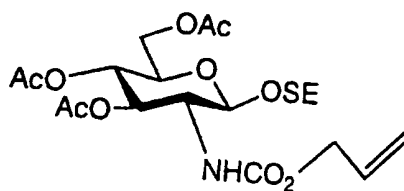
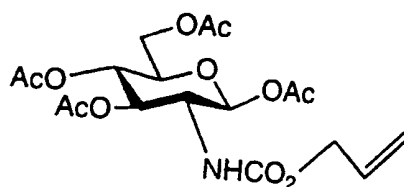
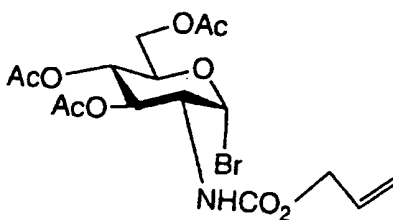
2-(トリメチルシリル)エチル 2-N-アシルオキシカルボニル-2-アミノ-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシド(1)の合成

2-(トリメチルシリル)エチル 2-N-アシルオキシカルボニル-2-アミノ-2-デオキシ-3,4,6-トリ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド(46) (49.0 g, 0.10mmol)をメタノール(150 ml)に溶解し、室温にて28%ナトリウムメトキシド溶液(メタノール溶液、6.0 g、0.02mmol)を加え1時間攪拌した。反応終了確認後、反応液を濃縮した。残渣を塩化メチレンに溶解し、水洗後、ヘプタンを用いて晶析を行い、結晶をろ取することにより目的化合物1 (28.6 g, 収率79%)を白色固体として得た。融点134-138℃

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

5.90 (1H, m)、5.75 (1H, d, $J=8.3$ Hz, $-\text{N} \text{H} \text{CO}_2 -$)、5.30 (1H, dd, $J=1.3$ and 17.2 Hz), 5.18 (1H, dd, $J=1.3$ and 10.2 Hz)、5.05 (1H, s, OH), 4.72 (1H, s, OH)、4.55 (1H, d, $J=5.6$ Hz, H-1)、4.48 (1H, m)、3.96 (1H, m)、3.85 (2H, m)、3.80-3.23 (6H, m)、2.41 (1H, s, OH)、0.99-0.85 (2H, m, $\text{OCH}_2 \text{CH}_2 \text{SiMe}_3$)、0.00(9H, s, $\text{OCH}_2 \text{CH}_2 \text{SiMe}_3$).

以下に参考例1および2における化合物(46)から(48)の構造式を示す。

**46****47****48**

〔参考例 3〕

グリコシデーション成績体 22 の合成に用いた 1, 12-ドデカンジオール モノベンゾイルエステル (49) は、以下の方法で合成した。

市販の 1, 12-ドデカンジオール (5.00 g, 24.7mmol) をピリジン (20 ml) に加熱溶解し、室温まで冷却後、この溶液に塩化ベンゾイル (3.47 g, 2.47mmol) を滴下した。室温にて2日間攪拌したのち、反応溶液を酢酸エチル (200 ml) で希釈し、飽和重曹水、1 N塩酸水、飽和重曹水の順で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、減

圧下溶媒を溜去した。得られた残渣を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）にて精製し、目的化合物49（3.79 g，収率50%）を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

8.06-8.03 (2H, m)、7.59-7.52 (1H, m)、7.47-7.41 (2H, m)、4.32 (2H, t, $J=6.6$ Hz, CH_2OBz)、3.54 (2H, t, $J=6.6$ Hz, CH_2OH)、1.79-1.23 (21H, m)

〔参考例4〕

グリコシデーション成績体23の合成に用いた 3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1-プロパノール (52) は、以下の方法で合成した。

(参考例4-1)

3, 4, 5-トリメトキシ桂皮酸エチル (50) の合成

水素化ナトリウム (60% assay, 944 mg, 23.65 mmol) を乾燥テトラヒドロフラン (200 ml) に懸濁させ、氷冷下、トリエチルホスホノアセテート (5.30 g, 23.65 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン溶液 (100 ml) を滴下した。氷冷下、15分間攪拌後、市販の 3, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒド (4.21 g, 21.50 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン溶液 (100 ml) を滴下した。氷冷下、15分間乾燥したのち、水を滴下した反応をクエンチした。反応溶液を酢酸エチル (300 ml) で希釈し、水、飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、ろ過し、減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣を、シリカゲルを用いたクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝6：1）にて精製し、目的化合物50 (5.34 g, 収率94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

7.61 (1H, d, J=16.1 Hz)、6.76 (2H, s, Ph-H)、6.35 (1H, d, J=16.1 Hz)、4.27 (1H, q, J=7.2 Hz, OCH_2CH_3)、3.89 (9H, s, OMe x 3)、1.34 (3H, t, J=7.2 Hz, OCH_2CH_3)

(参考例 4-2)

3, 4, 5-トリメトキシシンナミルアルコール (51) の合成

3, 4, 5-トリメトキシ桂皮酸エチル (50) (3.00 g, 11.3mmol) を乾燥テトラヒドロフラン (70ml) に溶解し、ドライアイス-四塩化炭素系で -20°C に冷却して、水素化ジイソブチルアルミニウムのヘキサン溶液 (0.93 M, 2.67ml, 24.8mmol) を滴下した。冷却下、15 分間攪拌後、メタノールを滴下して反応をクエンチした。反応溶液に 4 N 塩酸水を滴下し、さらに水を加えて、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、ろ過し、減圧下溶媒を溜去して、目的化合物 51 を含む残渣を得た。これは精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

6.61 (2H, s, Ph-H)、6.54 (1H, dt, J=15.8 and 1.3 Hz)、6.29 (1H, dt, J=15.8 and 5.6 Hz)、4.33 (2H, dd, J=5.6 and 1.3 Hz)、3.87 (6H, s, OMe x 2)、3.82 (3H, s, OMe)、1.68 (1H, br., OH)

(参考例 4-3)

3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) プロパノール (52) の合成

参考例 4-2 で得られた 3, 4, 5-トリメトキシシンナミルアルコール (51) (理論量 2.62 g) をメタノール (70ml) に溶解し、10% Pd-C (wet, 150 mg) を加えた。反応系内を水素で置換し、室温下、常圧で水素添加を行った。1 時間後、反応液をセライト濾過し、濾上物をメタ

ノールで洗浄したのち、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー（溶出溶液、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）にて精製し、目的化合物52（2.55 g，収率 化合物50より2段階で67%）を得た。

¹H-NMR (270MHz, CDCl₃)

6.43 (2H, s, Ph-H)、3.85 (6H, s, OMe x 2)、3.83 (3H, s, OMe)、3.70 (2H, t, J=6.3 Hz, CH₂ OH)、2.66 (2H, m)、1.89 (2H, m)、1.54 (1H, br., OH)

〔参考例5〕

グリコシレーション成績体24の合成に用いた 3-（4, 5-ジメトキシ-3-ノニロキシフェニル）-1-プロパノール（56）は、以下の方法で合成した。

（参考例5-1）

5-ノニロキシベラトルアルデヒド（53）の合成

市販の 5-ヒドロキシベラトルアルデヒド（1.50 g, 8.23mmol）、トリフェニルホスフィン（2.81 g, 10.70 mmol）、および、1-ノニルアルコール（1.79 g, 12.4mmol）を乾燥テトラヒドロフラン（200 ml）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（1.87 g、10.70 mmol）を滴下した。室温にて30分間攪拌後、トリフェニルホスフィン（0.43 g, 1.64mmol）および1-ノニルアルコール（0.59 g, 4.09mmol）を追加、し氷冷して、アゾジカルボン酸ジエチル（0.28 g、1.61mmol）を滴下した。室温にて30分間攪拌したのち、さらに、トリフェニルホスフィン（0.43 g, 1.64mmol）およびアゾジカルボン酸ジエチル（0.28 g, 1.61mmol）を氷冷下に加え、室温にて30分間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮して、得られた残渣を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘ

キサン：酢酸エチル＝20：1）にて精製し、目的化合物53（2.59 g, 定量的）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

9.86 (1H, s, CHO)、7.12 (1H, s, Ph-H)、7.11 (1H, s, Ph-H)、4.07 (2H, t, $J=6.6$ Hz, OCH_2CH_2)、3.94 (3H, s, OMe)、3.93 (3H, s, OMe)、1.86 (2H, m, OCH_2CH_2)、1.53-1.24 (12H, m)、0.88 (3H, t, $J=6.9$ Hz, CH_3)

(参考例5-2)

3-(4,5-ジメトキシ-3-ノニロキシフェニル)-1-プロパノール(56)の合成

5-ノニロキシベラトルアルデヒド(53)を用い、参考例4と同様の方法により、化合物54、55を経由して、目的化合物56を得た。

化合物54、55、および56のNMRデータを以下に示す。

4,5-ジメトキシ-3-ノニロキシ桂皮酸エチル(54)

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

7.59 (1H, d, $J=16.1$ Hz)、6.75 (1H, s, Ph-H)、6.74 (1H, s, Ph-H)、6.34 (1H, d, $J=16.1$ Hz)、4.27 (1H, q, $J=7.2$ Hz, OCH_2CH_3)、4.01 (1H, t, $J=6.6$ Hz, OCH_2CH_2)、3.88 (6H, s, OMe x 2)、1.84 (2H, m)、1.55-1.20 (12H, m)、1.34 (3H, t, $J=7.2$ Hz, OCH_2CH_3)、0.88 (3H, t, $J=6.6$ Hz, CH_3)

4,5-ジメトキシ-3-ノニロキシシンナミルアルコール(55)

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

6.60 (2H, s, Ph-H)、6.53 (1H, d, $J=15.8$ Hz)、6.27 (1H, dt, $J=15.8$ and 5.6 Hz)、4.32 (2H, d, $J=5.6$ Hz, CH_2OH)、4.00 (2H, t, $J=6.6$ Hz, OCH_2CH_2)、3.86 (3H, s, OMe)、3.85 (3H, s, OMe)、1.81 (2

H, m)、1.66-1.27 (13H, m)、0.88 (3H, t, $J=6.6$ Hz, CH_3)

3-(4,5-ジメトキシ-3-ニトロキシフェニル)-1-プロパノール (56)

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

6.41 (1H, s, Ph-H)、6.40 (1H, s, Ph-H)、3.98 (2H, t, $J=6.6$ Hz, OCH_2CH_2)、3.84 (3H, s, OMe)、3.82 (3H, s, OMe)、3.69 (2H, t, $J=6.3$ Hz, CH_2OH)、1.94-1.75 (4H, m)、1.50-1.23 (13H, m)、0.88 (3H, t, $J=6.6$ Hz, CH_3)

[参考例6]

グリコシデーション成績体 25 の合成に用いた 3-(3,5-ジメトキシ-4-ニトロキシフェニル)-1-プロパノール (60) は、市販のシリングアルデヒドを用い、参考例5と同様の方法により、化合物 57、58、および 59 を経由して合成した。

化合物 57、58、59、および 60 のNMRデータを以下に示す。

4-O-ニルシリングアルデヒド (57)

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

9.87 (1H, s, CHO)、7.13 (2H, s, Ph-H)、4.07 (2H, t, $J=6.6$ Hz, OCH_2CH_2)、3.92 (6H, s, $\text{OMe} \times 2$)、1.74 (2H, m, OCH_2CH_2)、1.57-1.27 (12H, m)、0.88 (3H, t, $J=6.9$ Hz, CH_3)

3,5-ジメトキシ-4-ニトロキシ桂皮酸エチル (58)

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

7.60 (1H, d, $J=16.1$ Hz)、6.75 (2H, s, Ph-H)、6.34 (1H, d, $J=16.1$ Hz)、4.26 (1H, q, $J=7.2$ Hz, OCH_2CH_3)、3.99 (1H, t, $J=6.6$ Hz, OCH_2CH_2)、3.87 (6H, s, $\text{OMe} \times 2$)、1.74 (2H, m)、1.50-1.25 (12H, m)、1.34 (3H, t, $J=7.2$ Hz, OCH_2CH_3)、0.88 (3H, t, $J=6.6$ Hz, CH_3)

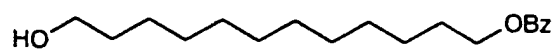
3. 5-ジメトキシ-4-ノニロキシシンナミルアルコール (59)¹H-NMR (270MHz, CDCl₃)

6.60 (2H, s, Ph-H)、6.53 (1H, d, J=15.8 Hz)、6.27 (1H, dt, J=15.8 and 5.6 Hz)、4.31 (2H, d, J=5.6 Hz, CH₂ OH)、3.95 (2H, t, J=6.9 Hz, OCH₂ CH₂)、3.85 (6H, s, OMe x 2)、1.73 (2H, m)、1.66-1.27 (13H, m)、0.88 (3H, t, J=6.6 Hz, CH₃)

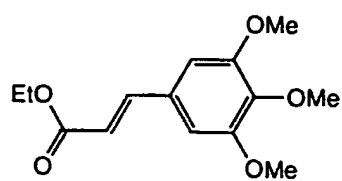
3- (3, 5-ジメトキシ-4-ノニロキシフェニル) -1-プロパノール (60)¹H-NMR (270MHz, CDCl₃)

6.41 (2H, s, Ph-H)、3.92 (2H, t, J=6.9 Hz, OCH₂ CH₂)、3.83 (6H, s, OMe x 2)、3.70 (2H, t, J=6.3 Hz, CH₂ OH)、1.91 (2H, m)、1.73 (2H, m)、1.50-1.21 (13H, m)、0.88 (3H, t, J=6.6 Hz, CH₃)

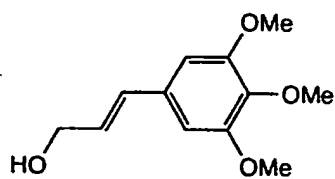
以下に、参考例3から6における化合物 (49) から (60) の構造式を示す。



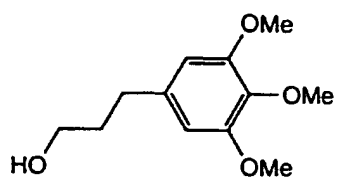
49



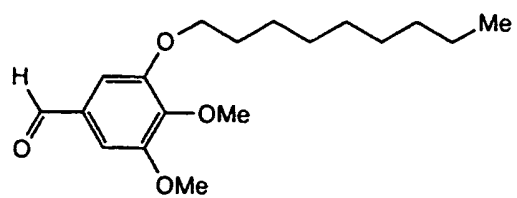
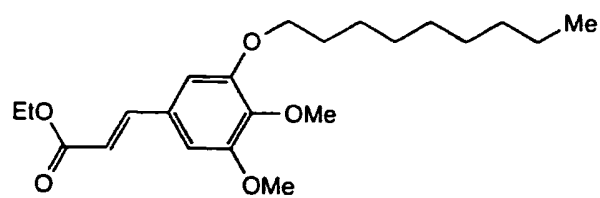
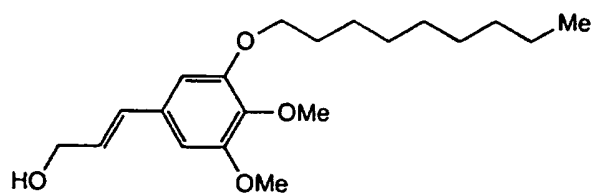
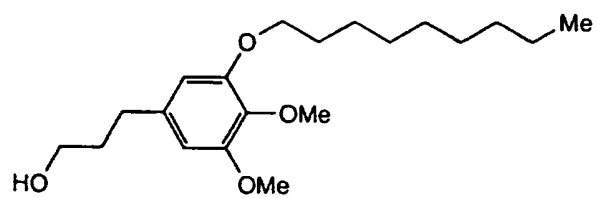
50

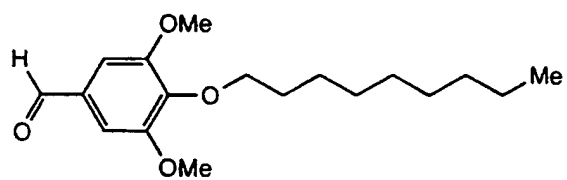


51

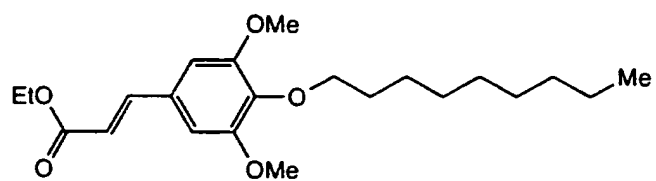


52

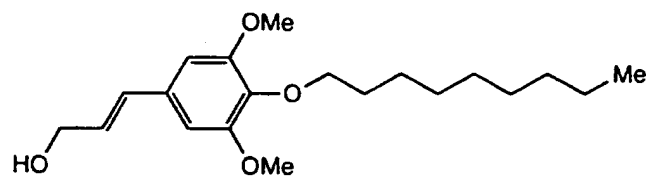
**53****54****55****56**



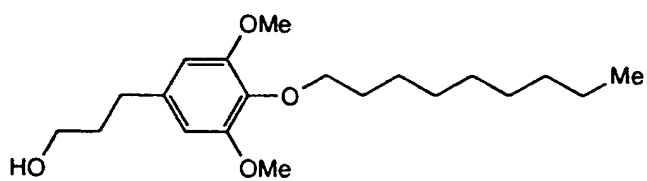
57



58



59



60

〔参考例 7〕

グリコシデーション成績体 27 の合成に用いた 3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1-プロパノール (63) は、市販の 4-トリフルオロメチルベンズアルデヒドを用い、参考例 4 と同様の方法により、化合物 61 および 62 を経由して合成した。

化合物 61、62、および 63 の NMR データを以下に示す。

4-トリフルオロメチル桂皮酸エチル (61)

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

7.70 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 7.63 (4H, br. s, Ph-H), 6.51 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 4.28 (2H, q, $J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3), and 1.35 (3H, t, $J=7.1$ Hz, CH_3). 4- (トリフルオロメチル) シンナミルアルコール (62)

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

7.57 (2H, d, $J=8.2$ Hz, Ph-H), 7.48 (2H, d, $J=8.2$ Hz, Ph-H), 6.67 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 6.46 (1H, dt, $J=16.0$ and 5.3 Hz), 4.37 (2H, d, $J=5.3$ Hz, CH_2OH), and 1.66 (1H, s, OH).

3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1-プロパノール (63)

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

7.53 (2H, d, $J=7.9$ Hz, Ph-H), 7.30 (2H, d, $J=7.9$ Hz, Ph-H), 3.66 (2H, t, $J=6.5$ Hz, CH_2OH), 2.76 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.74 (1H, br. s, OH), and 1.89 (2H, m).

〔参考例 8〕

グリコシデーション成績体 28 の合成に用いた 8- [1, 1, 1-トリ (アセトキシメチル) メチル] アミノカルボニル-1-オクタノール (69) は、以下の方法で合成した。

(参考例 8-1)

9-ヒドロキシノナン酸メチル (65) の合成

市販のアゼライン酸モノメチルエステル (2.02 g, 10mmol) に塩化チオニル (2.0 ml) を加え、窒素置換下、5時間還流した。反応液を室温まで冷却し、過剰分の塩化チオニルを溜去して、酸塩化物64を含む残渣を得た。この残渣をエーテル (10ml) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム-アルミナ複合体 (5.0 g) のエーテル懸濁液 (15ml) 中に滴下した。室温にて12時間攪拌後、反応液を濾過し、濾上物をエーテルで洗浄した。濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的化合物65 (1.59 g, 収率90%) を無色の油状物質として得た。[参考文献、Synthesis, 1978, 891.]

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

3.67 (3H, s, CO_2Me), 3.62 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$, CH_2OH), 2.31 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$, CH_2CO), 2.22 (1H, br.s, OH), 1.70-1.50 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), and 1.31 (8H, m).

(参考例8-2)

9-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)ノナン酸メチル (66) の合成

9-ヒドロキシノナン酸メチル (65) (852 mg, 4.52mmol) をジクロロメタン (35ml) に溶解し、ジヒドロピラン (1.22ml, 3.0 eq.) およびピリジニウムパラトルエンスルホネート (PPTS, 352 mg, 0.3 eq.) を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて3回抽出した。有機層を合わせ、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾過し、減圧下溶媒を溜去して、目的化合物66 (1.37 g, 定量的) を無色の油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

4.58 (1H, m, H-2 of THP), 3.88 (1H, m), 3.73 (1H, m), 3.67 (3H, s, OMe), 3.51 (1H, m), 3.38 (1H, m), 2.30 (2H, t, $J=7.4$ Hz, CH_2CO), 1.88-1.46 (10H, m), and 1.31 (8H, m).

(参考例 8-3)

1-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-8-[[1, 1, 1-トリ(ヒドロキシメチル)メチル]アミノカルボニル]オクタン (67) の合成

参考例 8-2 で得られた 9-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)ノナン酸メチル (66) (4.52mmol) をジメチルスルホキシド (35ml) に溶解し、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン (TRIS, 1194mg, 2.0 eq.) および炭酸カリウム (1494mg, 2.2 eq.) を加え、室温で 7 時間半攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて 3 回抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾過し、減圧下溶媒を溜去して、目的化合物 67 (1.87g, 定量的) を無色の油状物質として得た。〔参考文献、J. Am. Chem. Soc., 112, 8458 (1990).〕

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

6.53 (1, s, NH), 5.40 (3H, br. s, OH x 3), 4.55 (1H, m, H-2 of THP), 3.87 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.53 (6H, s, CH_2OH x 3), 3.48 (1H, m), 3.36 (1H, m), 2.20 (2H, t, $J=7.9$ Hz, CH_2CO), 1.85-1.42 (10H, m), and 1.29 (8H, m).

(参考例 8-4)

1-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-8-[[1, 1, 1-トリ(アセトキシメチル)メチル]アミノカルボニル]オクタン (68) の合成

参考例 8-3 で得られた 1-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-8-[[1, 1, 1-トリ(ヒドロキシメチル)メチル] アミノカルボニル] オクタン (67) (4.52mmol) をピリジン (5.0 ml) に溶解し、無水酢酸 (5.0 ml, 14 eq.) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて 3 回抽出した。有機層を合わせ、1 規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾過し、減圧下溶媒を溜去して、目的化合物 68 (1.98 g, 収率 化合物 65 より 3 段階で 90%) を無色の油状物質として得た。

¹H-NMR (270MHz, CDCl₃)

5.92 (1, s, NH), 4.58 (1H, m, H-2 of THP), 4.44 (6H, s, CH₂ OAc x 3), 3.87 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.37 (1H, m), 2.15 (2H, t, J=7.4 Hz, CH₂ CO), 2.09 (9H, s, OAc x 3), 1.85-1.42 (10 H, m), and 1.31 (8H, m).

(参考例 8-5)

8-[[1, 1, 1-トリ(アセトキシメチル)メチル] アミノカルボニル-1-オクタノール (69) の合成

1-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-8-[[1, 1, 1-トリ(アセトキシメチル)メチル] アミノカルボニル] オクタン (68) (1.72 g, 3.54 mmol) をメタノール (20 ml) に溶解し、ピリジニウムパラトルエンスルホネート (PPTS, 268 mg, 0.3 eq.) を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて 3 回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾過し、減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣を、シリカゲル 75 g を用いたカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒、クロロホルム:メタノール=100:3) にて精製し、目的化合物 69 (1.27 g, 収率 89%) を無色の油状物質と

して得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

5.92 (1, s, NH), 4.44 (6H, s, $\text{CH}_2\text{OAc} \times 3$), 3.63 (2H, t, $J=6.6$ Hz, CH_2OH), 2.16 (2H, t, $J=7.6$ Hz, CH_2CO), 2.09 (9H, s, $\text{OAc} \times 3$), 1.59 (4H, m), and 1.32 (8H, m).

〔参考例 9〕

グリコシデーション成績体 30 の合成に用いた 2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1-エタノール(71)は、以下の方法で合成した。

(参考例 9-1)

3, 4, 5-トリメトキシフェニル酢酸エチル (70) の合成

市販の 3, 4, 5-トリメトキシフェニル酢酸 (97% assay, 5.15 g, 22.1mmol) を乾燥メタノール (150 ml) に溶解し、室温にて塩化トリメチルシラン (7.0 ml, 2.5 eq.) を滴下した。室温にて一夜攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣を、シリカゲル 200 g を用いたカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し、目的化合物 70 (5.27 g, 収率 99%) を無色の油状物質として得た。〔参考文献、Synthesis, 1983, 201.〕

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

6.49 (2H, s, Ph-H), 3.85 (6H, s, $\text{OMe} \times 2$), 3.82 (3H, s, OMe), 3.71 (3H, s, CO_2Me), and 3.56 (2H, s, CH_2).

(参考例 9-2)

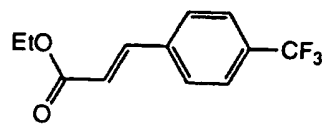
2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1-エタノール (71) の合成 3, 4, 5-トリメトキシフェニル酢酸メチル (70) (5.36 g, 22.3mmol) を乾燥テトラヒドロフラン (150 ml) に溶解し、ドライアイス-アセトニトリルで -40°C 以下に冷却して水素化ジイソブチルアルミニ

ウムのヘキサン溶液 (0.93 M, 53.2ml, 2.2 eq.) を滴下した、冷却下、30分間攪拌した後、メタノールを滴下して反応をクエンチした。反応液に2規定塩酸 (50ml) と酢酸エチル (300 ml) を加え、攪拌後分液した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧下溶媒溜去した。得られた残渣を、シリカゲル150 gを用いたカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=1：1) にて精製し、目的化合物 71 (4.65 g, 収率98%) を無色の油状物質として得た。

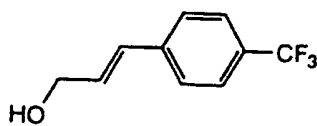
¹H-NMR (270MHz, CDCl₃)

6.44 (2H, s, Ph-H), 3.85 (6H, s, OMe x 2), 3.82 (3H, s, OMe), 3.90-3.80 (2H, m, CH₂), 2.81 (2H, t, J=6.4 Hz, CH₂), and 1.53 (1H, br. s, OH).

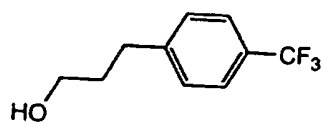
以下に、参考例7から9における化合物 (61) から (71) までの構造式を示す。



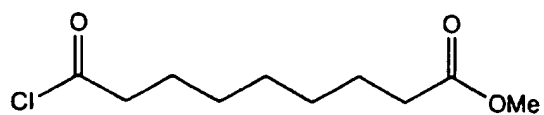
61



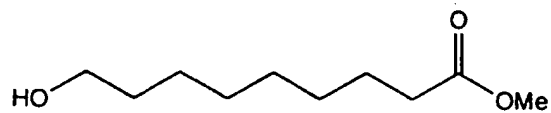
62



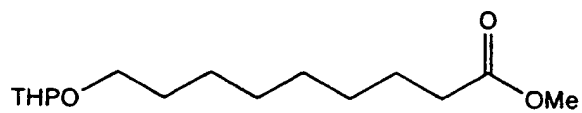
63



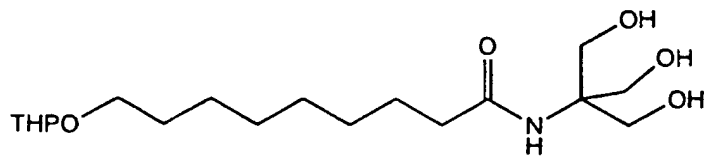
64



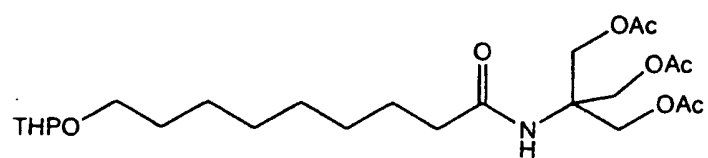
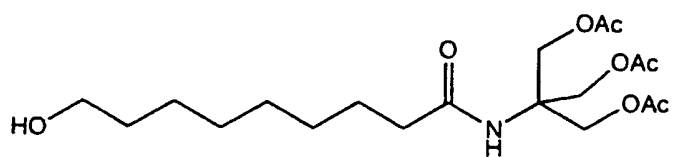
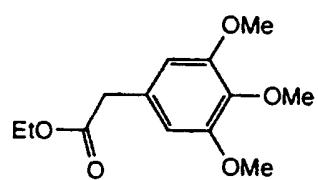
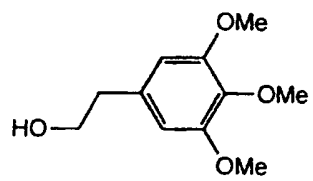
65



66

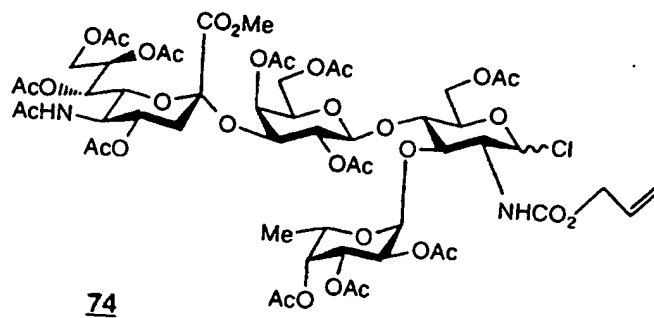
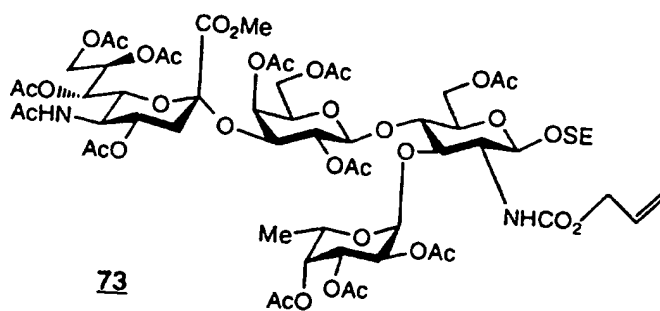
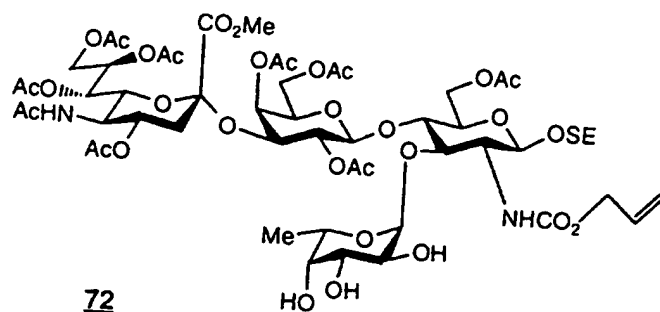


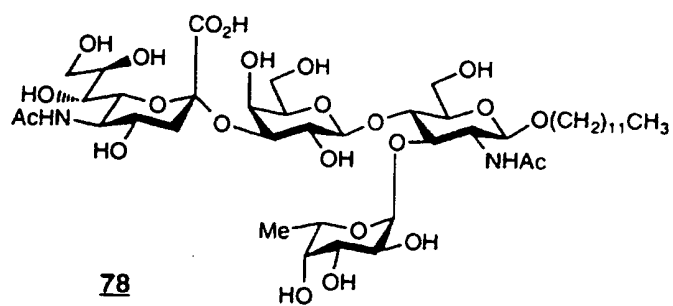
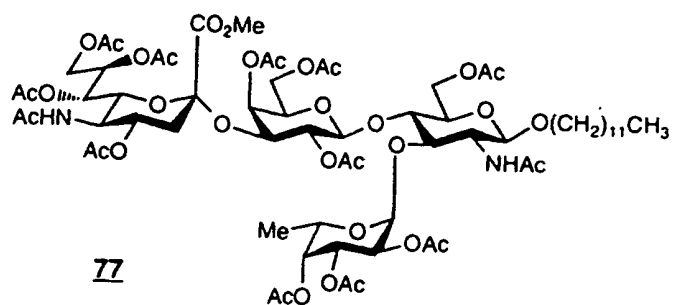
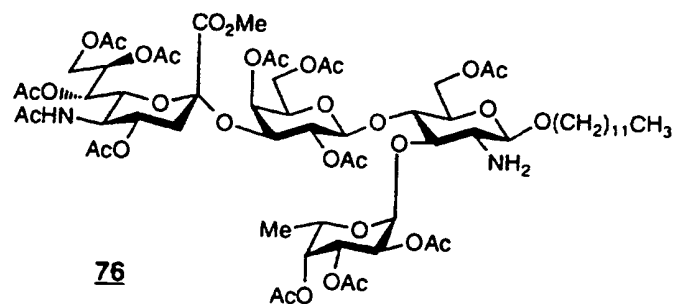
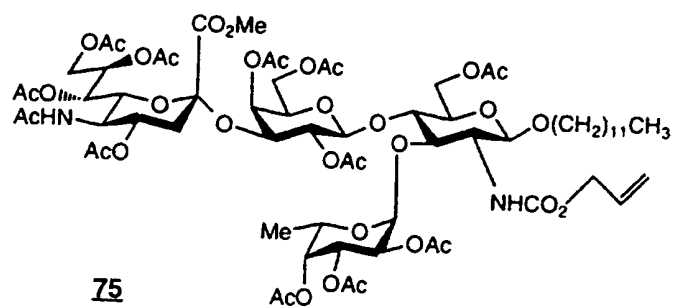
67

68697071

実施例 3

以下に、実施例 3 における化合物 (72) から (78) の構造式を示す。





〔実施例 3-1〕

2-（トリメチルシリル）エチル　〔メチル（5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート）〕-（2 \rightarrow 3）-O-（2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル）-（1 \rightarrow 4）-O-〔 α -L-フコピラノシル-（1 \rightarrow 3）-O〕-（6-O-アセチル-2-N-アリルオキシカルボニル-2-アミノ-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド）（72）の合成

2-（トリメチルシリル）エチル　〔メチル（5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート）〕-（2 \rightarrow 3）-O-（2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル）-（1 \rightarrow 4）-O-〔 α -L-フコピラノシル-（1 \rightarrow 3）-O〕-（6-O-アセチル-2-アミノ-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド）（10）（2.00 g, 1.63mmol）をジクロロメタン（50 ml）に溶解し、室温にて炭酸水素ナトリウム（683 mg, 8.13mmol、アリルクロロフォルメート（491 mg, 4.07mmol）を加え、7時間攪拌した。反応終了確認後、メタノール（25 ml）、ピリジン（10 ml）を加え、15分間攪拌した。反応液を濃縮し、目的化合物72（理論量2.14 g）を含む残渣を得た。これは精製することなく、次の反応に用いた。

〔実施例 3-2〕

2-（トリメチルシリル）エチル　〔メチル（5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート）〕-（2 \rightarrow 3）-O-（2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル）-

(1→4)-O-[2, 3, 4-トリ- α -L-フコピラノシル-(1→3)-O]-(6-O-アセチル-2-N-アリルオキシカルボニル-2-アミノ-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド) (73) の合成

実施例3-1で得られた2-(トリメチルシリル)エチル [メチル(5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)]-(2→3)-O-(2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[α -L-フコピラノシル-(1→3)-O]-(6-O-アセチル-2-N-アリルオキシカルボニル-2-アミノ-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド) (72) (理論量 2.14 g) を含む残渣をピリジン (25ml) に溶解し、氷冷下無水酢酸 (20 ml)、ジメチルアミノピリジン (100 mg) を加え、室温にて、12時間攪拌した。反応終了確認後、氷冷下にてメタノール (25ml) を滴下し、室温にて30分間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を酢酸エチルにて希釈し、硫酸銅水溶液、飽和食塩水の順にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的化合物 73 (1.41 g, 収率 化合物 10 より2段階で60%) を薄黄アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ =5.91 (1H, m, H-2 of Alloc), 5.50-3.80 (30H, m), 3.86 (3H, s, CO_2 Me), 3.70-3.45 (4H, m), 2.59 (1H, dd, $J=4.2$ and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.20 (3H, s, OAc), 2.16 (3H, s, OAc), 2.14 (3H, s, OAc), 2.13 (3H, s, OAc), 2.09 (3H, s, OAc), 2.08 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 2.06 (3H, s, OAc), 2.05 (3H, s, OAc), 2.00 (3H, s, OAc), 1.95 (3H, s, OAc), 1.85 (3H, s, NAc), 1.69 (1H, t,

J=12.5 Hz, H-3a of NeuAc), 1.20 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc), 0.91 (2H, m, OCH₂ CH₂ Si), and -0.01 (9H, s, SiMe₃).

〔実施例 3-3〕

〔メチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)〕-(2→3)-O-(2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-〔2, 3, 4-トリ-O-アセチル- α -L-フコピラノシル-(1→3)-O〕-(6-O-アセチル-2-N-アリルオキシカルボニル-2-アミノ-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル)クロライド (74) の合成

2-(トリメチルシリル)エチル 〔メチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)〕-(2→3)-O-(2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-〔2, 3, 4-トリ-O-アセチル- α -L-フコピラノシル-(1→3)-O〕-(6-O-アセチル-2-N-アリルオキシカルボニル-2-アミノ-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド) (73) (1.40 g, 0.973 mmol) をクロロホルム (25 ml) に溶解し、室温にてジクロロメチルメチルエーテル (440 μ l, 4.86 mmol)、塩化亜鉛 (27 mg, 0.198 mmol) を加え攪拌した。さらに塩化亜鉛 (2時間後に 30 mg、6時間後に 30 mg)、ジクロロメチルメチルエーテル (4時間後に 440 μ l、6時間後に 440 μ l) を追加し、9時間攪拌した。反応終了確認後、反応液を濃縮し、目的化合物 74 (理論量 1.32 g) を含む残渣を得た。これは精製することなく次の反応に用いた。

〔実施例 3-4〕

ドデシル {メチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)} - (2 \rightarrow 3) - O - (2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - {2, 3, 4-トリ-O-アセチル- α -L-フコピラノシル - (1 \rightarrow 3) - O} - (6-O-アセチル-2-N-アシルオキシカルボニル-2-アミノ-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド (75)) の合成

実施例 3-3 で得られた {メチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)} - (2 \rightarrow 3) - O - (2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - {2, 3, 4-トリ-O-アセチル- α -L-フコピラノシル - (1 \rightarrow 3) - O} - (6-O-アセチル-2-N-アシルオキシカルボニル-2-アミノ-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル) クロライド (74) (理論量 1.32 g) を含む残渣をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、モレキュラーシーブス 4A (660 mg)、トリフルオロメタンスルホン酸スズ (II) (607 mg, 1.46 mmol) を加えた。この混合液に室温にて 1-ドデカノール (363 mg, 1.95 mmol) とテトラメチルウレア (170 mg, 1.46 mmol) とを含むジクロロメタン (50 ml) 溶液を滴下し、3 時間攪拌した。反応終了確認後、反応液をセライトろ過し、ろ液を飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的化合物 75 (777 mg, 収率化合物 73 より 2 段階で 53%) を薄黄アモルファスとして得た。

^1H NMR(CDCl_3) δ =5.91 (1H, m, H-2 of Alloc), 5.60-3.75 (30H, m), 3.86 (3H, s, CO_2 Me), 3.62 (1H, dd, J =2.6 and 13.5 Hz), 3.70-3.30 (3H, m), 2.59 (1H, dd, J =3.6 and 12.2 Hz, H-3e of NeuAc), 2.25 (3H, s, OAc), 2.20 (3H, s, OAc), 2.16 (3H, s, OAc), 2.14 (3H, s, OAc), 2.13 (3H, s, OAc), 2.09 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 2.06 (3H, s, OAc), 2.05 (3H, s, OAc), 2.00 (3H, s, OAc), 1.95 (3H, s, OAc), 1.85 (3H, s, NAc), 1.68 (1H, t, J =12.2 Hz, H-3a of NeuAc), 1.65-1.40 (2H, m, OCH_2 CH_2 (CH_2)₉ CH_3), 1.35-1.15 (18H, OCH_2 CH_2 (CH_2)₉ CH_3), 1.20 (3H, d, J =6.6 Hz, Me of Fuc), and 0.88 (3H, t, J =6.9 Hz, $\text{O}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$).

〔実施例 3-5〕

ドデシル [メチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)] - (2 \rightarrow 3) - O - (2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - [2, 3, 4-トリ-O-アセチル- α -L-フコピラノシル - (1 \rightarrow 3) - O] - (6-O-アセチル-2-アミノ-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド) (76) の合成

ドデシル [メチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)] - (2 \rightarrow 3) - O - (2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - [2, 3, 4-トリ-O-アセチル- α -L-フコピラノシル - (1 \rightarrow 3) - O] - (6-O-アセチル-2-N-アシルオキシカルボニル-2-アミノ-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド) (75) (762 mg, 0.51mmol)

をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、室温にてテトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (500 mg)、ポリメチルヒドロシロキサン (69 μ l) を加え、3.5 時間攪拌した。反応終了確認後、反応系をジクロロメタンにて希釈し水洗した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的化合物 76 (573 mg, 収率 80%) を薄黄アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ =5.55-3.00 (31H, m), 3.86 (3H, s, CO_2 Me), 2.60 (1H, dd, $J=4.0$ and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.21 (3H, s, OAc), 2.15 (3H, s, OAc), 2.13 (3H, s, OAc), 2.12 (3H, s, OAc), 2.09 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 2.05 (3H, s, OAc), 2.04 (3H, s, OAc), 2.02 (3H, s, OAc), 2.00 (3H, s, OAc), 1.93 (3H, s, OAc), 1.85 (3H, s, NAc), 1.69 (1H, t, $J=12.5$ Hz, H-3a of NeuAc), 1.60-1.35 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$), 1.30-1.05 (18H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$), 1.19 (3H, d, $J=6.6$ Hz, Me of Fuc), and 0.88 (3H, t, $J=6.9$ Hz, $\text{O}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$).

〔実施例 3-6〕

ドデシル [メチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)] - (2 \rightarrow 3) - O - (2, 4, 6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - [2, 3, 4-トリ-O-アセチル- α -L-フコピラノシル - (1 \rightarrow 3) - O] - (2-アセタミド-6-O-アセチル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド) (77) の合成

ドデシル [メチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7,

8, 9-テトラ-O-アセチル- α -D-グリセロ-D-ガラクト-2-
ノヌロピラノシロネート) } - (2 \rightarrow 3) - O - (2, 4, 6-トリ-O
-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - [2, 3,
4-トリ-O-アセチル- α -L-フコピラノシル - (1 \rightarrow 3) - O] -
(6-O-アセチル-2-アミノ-2-デオキシ- β -D-グルコピラノ
シド) (76) (20.0mg, 0.014 mmol) をジクロロメタン (2.0 ml) に溶
解し、室温にてピリジン (0.5 ml)、無水酢酸 (0.1 ml) を加え、24時
間攪拌した。反応終了確認後、氷冷下、メタノール (1.0 ml) を加え、室
温にて30分間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルにて希釈し、硫酸
銅水溶液、水の順で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過
し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精
製し、目的化合物 77 (14.9mg, 収率73%) を薄黄アモルファスとして
得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ =5.69 (1H, d, J=7.5 Hz), 5.55-3.30 (29H, m), 3.8
3 (3H, s, CO₂ Me), 2.56 (1H, dd, J=4.3 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc),
2.19 (3H, s, OAc), 2.14(3H, s, OAc), 2.12 (3H, s, OAc), 2.11 (3H,
s, OAc), 2.09 (3H, s, OAc), 2.06 (6H, s, OAc x 2), 2.04 (6H, s, O
Ac x 2), 1.98 (3H, s, OAc), 1.93 (3H, s, OAc and NAc), 1.84 (3H, s,
NAc), 1.67 (1H, t, J=12.5 Hz, H-3a of NeuAc), 1.51 (2H, m, OCH
2CH₂ (CH₂)₉ Me), 1.35-1.00 (18H, OCH₂ CH₂ (CH₂)₉ Me), 1.17 (3H, d,
J=6.3 Hz, Me of Fuc), and 0.86(3H, t, J=6.4 Hz, O(CH₂)₁₁ Me).

[実施例3-7]

ドデシル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ- α -D-グロセ
ロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロニックアシッド) - (2 \rightarrow 3)
- O - (β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - [α -L-フ

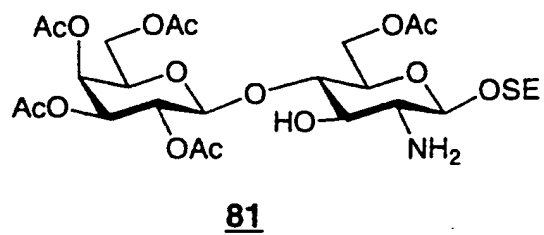
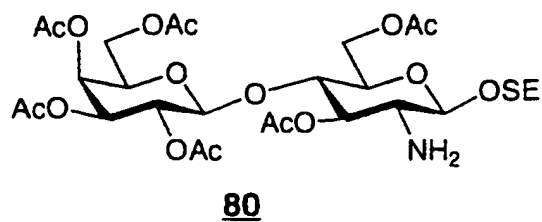
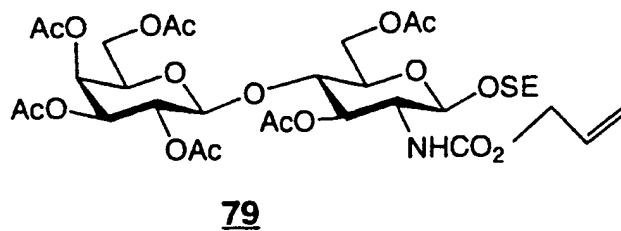
コピラノシルー (1→3) - O} - (2-アセタミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシド) (78) の合成

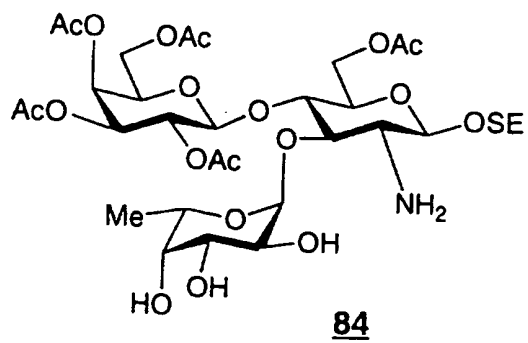
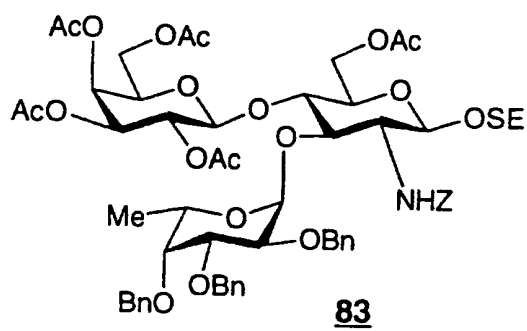
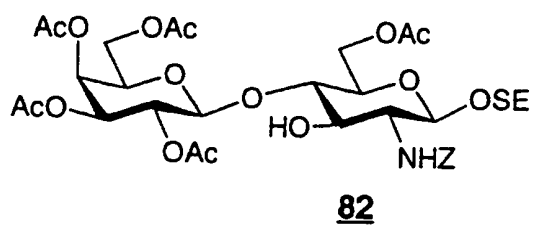
ドデシル [メチル (5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-α-D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)] - (2→3) - O - (2, 4, 6-トリ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル) - (1→4) - O - [2, 3, 4-トリ-O-アセチル-α-L-フコピラノシルー (1→3) - O} - (2-アセタミド-6-O-アセチル-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシド) (77) (302 mg, 0.206 mmol) をメタノール (30 ml) に溶解し、室温にて 2.8% ナトリウムメトキシド溶液 (メタノール溶液, 1.5 ml) を加え 3 日間攪拌した。原料消失確認後、水 (15 ml) を加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応終了確認後、反応系を酸性イオン交換樹脂 (DOWEX 50W-X8) にて中和し、ろ過した。ろ液を濃縮し、残渣をポリアクリロアミドゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製し、凍結乾燥を行い、目的化合物 78 (88 mg、収率 43%) を白色粉末として得た。Rf=0.57 (developed with a 12:10:3 mixture of chloroform, methanol and 15mM aqueous calcium chloride)

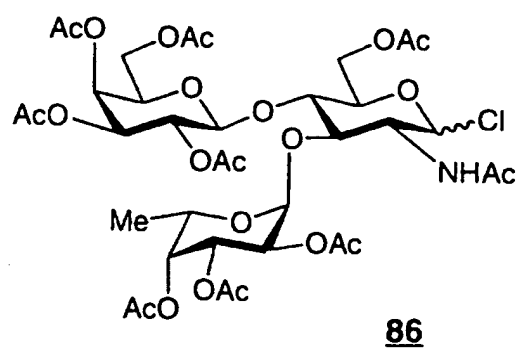
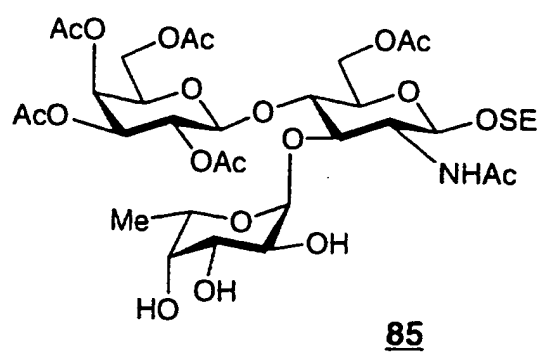
¹H NMR (D₂O) δ=5.01 (1H, d, J=4.0 Hz, H-1 of Fuc), 4.50-4.40 (2H, m, H-1 of Gal and H-1 of GlcN), 4.00-3.30 (25H, m), 2.68 (1H, dd, J=4.3 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 1.95 (6H, s, NAc x 2), 1.71 (1H, t, J=12.5 Hz, H-3a of NeuAc), 1.45 (2H, m, OCH₂ CH₂ (CH₂)₉ Me), 1.25-1.10 (18H, m, OCH₂ CH₂ (CH₂)₉ Me), 1.08 (3H, d, J=6.3 Hz, Me of Fuc), and 0.77 (3H, t, J=6.6 Hz, O(CH₂)₁₁ Me).
m/z (FAB+) calcd for C₄₃H₇₆O₂₃N₂ Si: 988, found 989 (M+H⁺), 1011 (M+Na⁺).

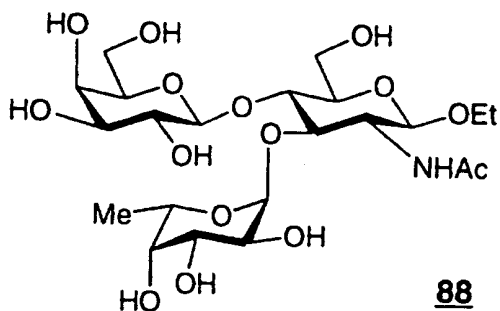
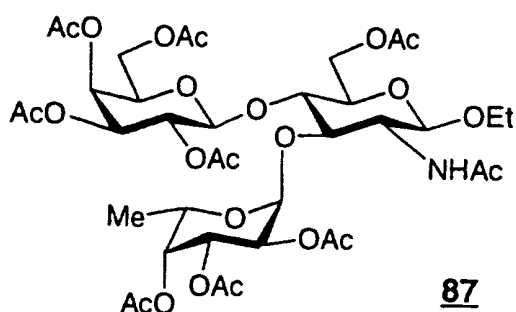
実施例 4

以下に、実施例 4 における化合物 (79) から (88) の構造式を示す。









〔実施例 4-1〕

2-(トリメチルシリル)エチル (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル) - (1→4) - O - (2-N-アリルオキシカルボニル-2-アミノ-2-デオキシ-3, 6-ジ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド) (79) の合成

2-(トリメチルシリル)エチル β-D-ガラクトピラノシル - (1→4) - O - (2-N-アリルオキシカルボニル-2-アミノ-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシド) (2) (613.7 mg, 1.17mmol) をピリジン (5.0 ml) に溶解し、室温にて無水酢酸 (3.0 ml)、ジメチルアミノピリジン (50 mg) を加え 12 時間攪拌した。反応終了確認後、氷冷下にてメタノール (5.0 ml) を滴下し、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和硫酸銅水溶液、飽和食塩水の

順で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的化合物 79 (531.2 mg, 収率 59%) を薄黄アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ = 5.90 (1H, m, H-2 of Alloc), 5.40-5.10 (5H, m), 4.95 (1H, dd, $J=3.3$ and 10.3 Hz), 4.79 (1H, br. m), 4.60-4.40 (5H, m), 4.20-3.50 (9H, m), 2.14 (3H, s, OAc), 2.10 (3H, s, OAc), 2.06 (3H, s, OAc), 2.05 (3H, s, OAc), 2.04 (3H, s, OAc), 1.96 (3H, s, OAc), 1.00-0.85 (2H, m, OCH_2 CH_2 SiMe_3), and -0.01 (9H, s, OCH_2 CH_2 SiMe_3).

[実施例 4-2]

2-(トリメチルシリル)エチル (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - (2-アミノ-2-デオキシ-3, 6-ジ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド) (80) の合成

2-(トリメチルシリル)エチル (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - (2-N-アシルオキシカルボニル-2-アミノ-2-デオキシ-3, 6-ジ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド) (79) (4.00 g, 5.14 mmol) をテトラヒドロフラン (80 ml) に溶解し、室温遮光下にてポリメチルヒドロシロキサン (0.50 ml)、テトラキス(トリフェニルスホスフィン)パラジウム (TPAL) (297 mg, 0.257 mmol) を加え攪拌した。24 時間後に TPAL (149 mg, 0.129 mmol) を追加し、17 時間半、攪拌した。反応終了確認後、反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水にて洗浄した。次に有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮し、目的化合物 80 (理論量 3.57 g) を含む残渣を得た。これは精製することなしに次の

反応に用いた。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta = 5.40\text{--}4.90$ (4H, m), $4.55\text{--}3.50$ (14H, m), 2.14 (3H, s, OAc), 2.10 (3H, s, OAc), 2.09 (3H, s, OAc), 2.04 (3H, s, OAc), 2.02 (3H, s, OAc), 1.95 (3H, s, OAc), $1.00\text{--}0.85$ (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$), and 0.01 (9H, s, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$)

[実施例 4-3]

2-(トリメチルシリル)エチル (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - (6-O-アセチル-2-アミノ-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド) (81) の合成

実施例 4-2 で得られた 2-(トリメチルシリル)エチル (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - (2-アミノ-2-デオキシ-3, 6-ジ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド) (80) (理論量 3.57 g) を含む残渣をメタノール (180 ml) に溶解し、室温にて 3 日半攪拌した。反応終了確認後、反応液を濃縮し、目的化合物 81 (理論量 3.35 g) を含む残渣を得た。

[実施例 4-4]

2-(トリメチルシリル)エチル (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - (6-O-アセチル-2-アミノ-2-N-ベンジルオキシカルボニル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド) (82) の合成

実施例 4-3 で得られた 2-(トリメチルシリル)エチル (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - (6-O-アセチル-2-アミノ-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド) (81) (理論量 3.57 g) を含む残渣をジクロロメタンに溶

解し、氷冷下、炭酸水素ナトリウム (1.30 g, 15.4mmol) を加え、ベンジルオキシカルボニル クロリド (1.20ml, 8.22mmol) を滴下し室温にて攪拌した。5 時間後、炭酸水素ナトリウム (0.60 g, 7.10mmol) 、ベンジルオキシカルボニル クロリド (0.60ml, 4.11mmol) を追加し、12 時間攪拌した。反応終了確認後、反応系をジクロロメタンで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的化合物 82 (3.04 g, 収率 化合物 79 より 3 段階で 75%) を薄黄アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ = 7.40-7.25 (5H, m, Ph-H), 5.37 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 5.30-3.70 (15H, m), 3.65-3.35 (3H, m), 3.28 (1H, m), 2.09 (3H, s, OAc), 2.06 (3H, s, OAc), 2.04 (3H, s, OAc), 2.03 (3H, s, OAc), 2.00 (3H, s, OAc), 1.00-0.85 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$), and 0.01 (9H, s, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$)

[実施例 4-5]

2-(トリメチルシリル)エチル (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - [2, 3, 4-トリ-O-ベンジル- α -L-フコピラノシル - (1 \rightarrow 3) - O] - (6-O-アセチル-2-アミノ-2-N-ベンジルオキシカルボニル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド) (83) の合成

2-(トリメチルシリル)エチル (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - O - (6-O-アセチル-2-アミノ-2-N-ベンジルオキシカルボニル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド) (82) (3.01 g, 3.83mmol) をジクロロエタン (15 ml) に溶解し、室温にてモレキュラーシーブス 4A (1.50 g)

、テトラメチルウレア (2.75ml, 23.0mmol)、2, 3, 4-トリ-*O*-ベンジル- β -D-ガラクトピラノシル フルオライド (10.02 g, 23.0mmol) (8) を加え2時間攪拌した。反応容器を遮光し、-20℃に冷却後、塩化スズ (II) (2.90 g, 15.3mmol)、過塩素酸銀 (3.20 g, 15.3mmol) を添加した。反応系を60分間に室温まで上昇し、15時間攪拌した。反応終了確認後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、セライトろ過し、ろ液を水洗した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的化合物83 (4.60 g) を薄黄アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta = 7.45\text{--}7.15$ (20H, m, Ph-H), 5.40-3.35 (3H, m), 2.09 (3H, s, OAc), 2.05 (3H, s, OAc), 2.01 (3H, s, OAc), 2.00 (6H, s, OAc x 2), 1.99 (3H, s, OAc), 1.14 (3H, d, $J=6.6$ Hz, Me of Fuc), 0.95-0.75 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$), and -0.03 (9H, s, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$)

[実施例4-6]

2-(トリメチルシリル)エチル (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - *O* - [α -L-フコピラノシル - (1 \rightarrow 3) - *O*] - (6-*O*-アセチル-2-アミノ-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド) (84) の合成

2-(トリメチルシリル)エチル (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) - *O* - [2, 3, 4-トリ-*O*-ベンジル- α -L-フコピラノシル - (1 \rightarrow 3) - *O*] - (6-*O*-アセチル-2-アミノ-2-N-ベンジルオキシカルボニル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド) (83) (503 mg, 0.42mmol) をエタノール (25ml) に溶解し、ギ酸アンモニウム (1.0 g)、10% Pd-C (wet, 1.0 g) を加え、加熱還流した。3時間後、同量のギ酸アンモ

ニウム、10% Pd-Cを添加し、さらに4時間還流した。反応終了確認後、反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮し、目的化合物84 (250 mg、収率 化合物82より2段階で75%)を無色のアモルファスとして得た。

[実施例4-7]

2-(トリメチルシリル)エチル (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[2, 3, 4-トリ-O-アセチル-α-L-フコピラノシル-(1→3)-O]-(6-O-アセチル-2-デオキシ-2-アセタミド-β-D-グルコピラノシド) (85)の合成

実施例4-6で得られた2-(トリメチルシリル)エチル (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[α-L-フコピラノシル-(1→3)-O]-(6-O-アセチル-2-アミノ-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシド) (84) (807 mg, 1.01mmol)をピリジン(20ml)に溶解し、室温にて無水酢酸(10ml)、ジメチルアミノピリジン(35mg)を加え、3日間攪拌した。反応終了確認後、反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルにて希釈した。飽和重曹水で洗浄後、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過して、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的化合物85 (724 mg, 収率74%)を薄黄アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ = 5.52 (1H, d, $J=8.3$ Hz, NH), 5.42-5.36 (3H, m), 5.19 (1H, dd, $J=3.3$ and 10.9 Hz), 5.13-4.95 (3H, m), 4.85 (1H, m), 4.67 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 4.61-4.44 (3H, m), 4.31-4.10 (3H, m), 3.91-3.78 (3H, m), 3.57-3.44 (3H, m), 2.19 (3H, s, OAc), 2.14 (3H, s, OAc), 2.13 (3H, s, OAc), 2.10 (3H, s, OAc), 2.08 (3H, s, OAc), 2.

06 (3H, s, OAc), 2.04 (3H, s, OAc), 1.97 (6H, s, OA and NAc), 1.21 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fcu), 0.96-0.84 (2H, m, OCH₂ CH₂ SiMe₃), and - 0.01 (9H, s, OCH₂ CH₂ SiMe₃).

〔実施例4-8〕

(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル) - (1→4) - O - (2, 3, 4-トリ-O-アセチル-α-L-フコピラノシル - (1→3) - O) - (6-O-アセチル-2-デオキシ-2-アセタミド-β-D-グルコピラノシル) クロライド (86) の合成

2-(トリメチルシリル)エチル (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル) - (1→4) - O - [2, 3, 4-トリ-O-アセチル-α-L-フコピラノシル - (1→3) - O] - (6-O-アセチル-2-デオキシ-2-アセタミド-β-D-グルコピラノシド (85) (687 mg, 0.71mmol) をクロロホルム (70ml) に溶解し、室温にてジクロロメチルメチルエーテル (0.32ml, 3.54mmol)、塩化亜鉛 (58 mg, 0.43mmol) を加え、5時間攪拌した。反応終了確認後、反応液を濃縮し、目的化合物86 (理論量628 mg) を含む残渣を得た。これは精製することなく次の反応に用いた。

〔実施例4-9〕

エチル (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル) - (1→4) - O - [2, 3, 4-トリ-O-アセチル-α-L-フコピラノシル - (1→3) - O] - (6-O-アセチル-2-デオキシ-2-アセタミド-β-D-グルコピラノシド) (87) の合成

実施例4-8で得られた (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル) - (1→4) - O - [2, 3, 4-トリ-O-アセチル-α-L-フコピラノシル - (1→3) - O] - (6-O-ア

セチルー 2-デオキシ-2-アセタミド-D-グルコピラノシル) クロライド (86) (理論量 628 mg) を含む残渣をジクロロメタンに溶解し、モレキュラーシーブス 4 A (1.44 g)、トリフルオロメタンスルホン酸スズ (II) (887 mg, 2.13 mmol) を加えた。この混合液に室温にてエタノール (0.20 ml, 3.14 mmol) とテトラメチルウレア (0.26 ml, 2.17 mmol) を含むジクロロメタン溶液 (10 ml) を滴下した。8 時間後、トリフルオロメタンスルホン酸スズ (II)、エタノール、テトラメチルウレアを上記と同量加え、60 時間攪拌した。反応終了確認後、反応液に飽和重曹水 (10 ml) を加え、セライトろ過し、ろ液を飽和重曹水にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物 87 (219 mg, 収率 化合物 85 より 2 段階で 35%) を薄黄アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ = 5.63 (1H, d, $J=8.6$ Hz, NH), 5.43-5.34 (3H, m), 5.21 (1H, dd, $J=3.3$ and 10.9 Hz), 5.14-4.96 (3H, m), 4.84 (1H, m), 4.68 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 4.60 (1H, dd, $J=2.6$ and 11.8 Hz), 4.53-4.46 (2H, m), 4.29 (1H, dd, $J=7.6$ and 11.6 Hz), 4.18-4.12 (2H, m), 3.90-3.79 (3H, m), 3.65-3.46 (3H, m), 2.20 (3H, s, OAc), 2.16 (3H, s, OAc), 2.14 (3H, s, OAc), 2.11 (3H, s, OAc), 2.08 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 1.98 (6H, s, OAc x 2), 1.97 (3H, s, NAc), 1.21 (3H, d, $J=6.6$ Hz, Me of Fuc), and 1.17 (3H, t, $J=7.3$ Hz, OCH_2CH_3).

[実施例 4-10]

エチル β -D-ガラクトピラノシル-(1 \rightarrow 4)-O-[α -L-フコピラノシル-(1 \rightarrow 3)-O]-(2-デオキシ-2-アセタミド- β -D-グルコピラノシド) (88) の合成

エチル (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-ガラクト

ピラノシル) - (1→4) - O - [2, 3, 4-トリ-O-アセチル- α -L-フコピラノシル - (1→3) - O] - (6-O-アセチル-2-デオキシ-2-アセタミド- β -D-グルコピラノシド) (87) (205 mg, 0.229 mmol) をメタノール (6 ml) に溶解し、室温にて 28% ナトリウムメトキシド溶液 (メタノール溶液、62 μ l) を加え、12 時間攪拌した。反応終了確認後、反応液を酸性イオン交換樹脂 (DOWEX 50W-X8) にて中和し、ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をポリアクリルアミドゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、凍結乾燥を行い、目的化合物 88 (123 mg, 収率 96%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, D_2O)

4.99 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 4.45 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 4.34 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 3.91-3.35 (18H, m), 1.92 (3H, s, NHAc), 1.06 (3H, d, $J=7.3$ Hz, Me of Fuc), 1.05 (3H, t, $J=7.3$ Hz, OCH_2CH_3)

実験例 1

0.1%ゼラチンを含む PBS 液を 96 穴プレートに 50 μ l/well で添加し、室温で 15 分間放置した後、パスツールピペットで吸引除去した。こうしてコートした 96 穴プレートにヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC, 5 代目) を、コンフルエントになるまで培養した。培養地培地をパスツールピペットで吸引除去した後、IL-1 β 45 U/ml を含む MEM 培地を 100 μ l/well 加え 4 時間培養した。同一のプレート上に IL-1 β を含まない MEM 培地を加えウェルを作り、同様に 4 時間培養した。

ヒト正常人よりヘパリンを抗凝固剤として採血した。50 ml チューブに好中球・単球分離溶液 15 ml を入れ、全血 25 ml を静かに重層した。ブレーキ機能を解除して、1700rpm で 30 分間室温で遠心し、好中球層を採取し 30ml の HBSS 液が入った 50 ml チューブに入れた。ブレーキ機能を再

開し、3000 rpm で3分間、室温で遠心し、上清を除去後 30 mlの HBSS 液で再懸濁した。この操作を更に2回行った。好中球は血球計数盤で計数し、HBSS液で 5×10^6 cells/mlに調製後 15 mlチューブに入れ、抗 CD18 抗体を終濃度 10 ug/ml になるように加え、室温で時折穏やかに攪拌しながら1時間インキュベーションした。

HUVEC プレートより、MEM 培地をパスツールピペットで採取し、MEM 培地で希釈した本発明化合物 50 ul/well を加え、20分間培養した。

抗 CD18 抗体で処置した好中球を HUVECプレートに 25 ul/well 加え、5分間培養した。

プレートをCO₂ インキュベーターから取り出し、プレート中の液体をプレートを転倒させて廃棄し、室温の MEM培地（2% FCS含有）200 ul/well により静かに4回洗浄することにより非接着性の好中球を除去した。この洗浄操作は8チャンネルマルチピペッターを用い、洗浄液はウェルの上壁から壁を沿わせてウェルに加え、プレート転倒により洗浄液を廃棄した。

洗浄液を廃棄したのち、0.1 % NP-40を含むクエン酸溶液を室温にしたものを 50 ul/well 加え、5～10分間室温で放置した。室温にした基質液（4 mgのOPDA, 4 ul の 30 % H₂O₂ / 4 mlのクエン酸溶液）を 50 ul/well 加え、アルミホイルで遮光して、5～20分間発色させ、4 N H₂SO₄ を 50 ul/well 加えて反応を停止した。基質液は調製後 30 分以内で用いた。

各ウェルの OD490を測定し、IL-1 β を含まない MEM培地で4時間培養したウェルの OD490を核ウェルの値から減じた。本発明化合物を含まないウェルにおける値を 100%とし、本発明化合物の培養阻害活性を評価した結果を図1に示す。

なお、実験材料の入手先は、以下の通り。

HUVEC : 大日本製薬

MEM (イーグル ミニマム エッセンシャル メディウム) : 日水製薬

抗 CD18 抗体 : CAMFOLIO 社

L130, 好中球・単球分離溶液 : ICN flow 社

PBS (ダルベッコ フォスフェイト バッファード セライン) : GIBCO 社

HBSS液 : HBSS + 10 mM HEPES

HBSS (ハンクス バランスド サルト ソリューション) : GIBCO 社

OPDA (オルト フェニレン ジアミン) : sigma 社

ただし、MEM 培地は特に記述したもの以外は 10% FCS含有。

本発明化合物は DPBS で 10 mMに調製し、1 N NaOHで pH を 7.0~7.4 に調製したものをを用いた。

クエン酸溶液は、クエン酸 2.33 g および $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 0.9.20 gを 500 ml の脱塩水に溶解して調製した。

本発明化合物 (15)、(31) および (35) は、0.05~0.5 mMの濃度でHUVEC と好中球との接着を50% 以上阻害した。

実験例 2

rsE-selectinを含むDPBS液(3 ug/ml) を 96 穴プレートに1ウェル当たり 50 ulで添加し、同一のプレート上にrsE-selectinを含まないDPBS液を加えたウェルも作り(非特異的接着測定用)、室温で3時間放置した。その後、DPBS/BSA液1ウェル当たり200 ulで3回洗浄し、新たに1ウェル当たり 200 ul のDPBS/BSA液を加えて1時間室温で放置した。DPBS/BSA液を除去した後、NWBのみ及び本発明化合物を含む培地を1ウェル当たり 40 ulを加えた。

凍結 HL-60細胞を37℃で急速に融解した後に、4℃に冷却したNWBで

1500 rpm×5 min の遠心操作による洗浄を3回行った。この細胞をNWBで 1×10^7 cells/mlに調製後、先のプレートに1ウェル当たり 20 μ l加え、室温で15分間放置した。

プレートを、プレート洗浄機に設置して、非接着性の HL-60細胞を除去した。なお、プレート洗浄機の設定は、slow mode, cycle 3(3回洗浄), soak 0 sec.(浸漬時間0秒), 12 rows(plate縦方向時設定)とし、また洗浄用として室温に戻したNWBの分注量は、1回につき1ウェル当たり 200 μ l とした。

0.1 % NP-40 を含むクエン酸溶液を室温にしたものを1ウェル当たり 50 μ l加え、5分間室温で放置した。室温にした基質液(4 mg のOPDA, 4 μ l の 30 % H_2O_2 /4 ml のクエン酸溶液)を1ウェル当たり 50 μ l加え、アルミホイルで遮光して 5 ~ 20 分間発色させ、4 N H_2SO_4 を1ウェル当たり 50 μ l加えて反応を停止した。基質液は調製後 30 分以内で用いた。

各ウェルの OD490の吸光度を測定し、非特異的接着測定用ウェルの OD490の吸光度を各ウェルの値から減じた。培地のみのウェルにおける値をコントロール(100%)とし、本発明化合物(15)、(31)、(33)~(40)または(41)を含むウェルにおける接着量を%コントロールで算出し、阻害曲線を描いて50%阻害濃度(IC_{50})を求めた。その結果を表1に示した。

表 1

化合物番号	I C ₅₀ (mM)
<u>15</u>	0.11
<u>31</u>	0.11
<u>33</u>	0.21
<u>34</u>	0.11
<u>35</u>	0.05
<u>36</u>	0.11
<u>37</u>	0.11
<u>38</u>	0.15
<u>39</u>	0.15
<u>40</u>	0.07
<u>41</u>	0.11

なお、実験材料の入手先は、以下の通り。

rsE-selectin: J. C. Poulson, J. Am. Chem. Soc., 117, 66-79, (1995)
 に記載された方法に従い、製造することができる。尚、本発明者らが本実験で用いたrsE-selectinは、上記著者らにより分譲された物を用いた。

HL-60 : ATCC 社

DPBS (ダルベッコ フォスフェイト バッファード セライン) : GIBCO 社

BSA (ウシ 血清 アルブミン) : sigma 社

HBSS (ハックス バランスド サルト ソリューション) : GIBCO 社

OPDA (オルト フェニレン ジアミン) : sigma 社

RPMI1640 培地 : GIBCO社

ウシ胎児血清 : GIBCO社

プレート : Immulon. 2. (平底) : Dynatech Laboratories 社

プレート洗浄機：マイクロ プレート ウォッシャー：Molecular Devices
社

本発明化合物は DPBS で 100 mM に調製し、pHを7.1～7.4 に調整した
ものを用いた。

HL-60 は、RPMI1640 培地にウシ胎児血清を10%加えた培地で培養した。
RPMI1640培地80%+ウシ胎児血清10%+DMSO 10%の細胞凍結用液を用い
て1チューブ当たり 1.5×10^7 cells で常法に従って凍結し、 -80°C で保
存した。使用時には無菌状態で用いた。

DPBS/BSA液の組成は、DPBS+1% BSAである。

NWBの組成は、HBSS+10mM HEPES+0.2% glucose+1% BSA+1mM Ca
Cl₂である。

以上2溶液は、無菌的に調整した。

クエン酸溶液は、クエン酸 2.33 g およびNa₂HPO₄·12H₂O 9.20 gを 500
ml の脱塩水に溶解して調製した。

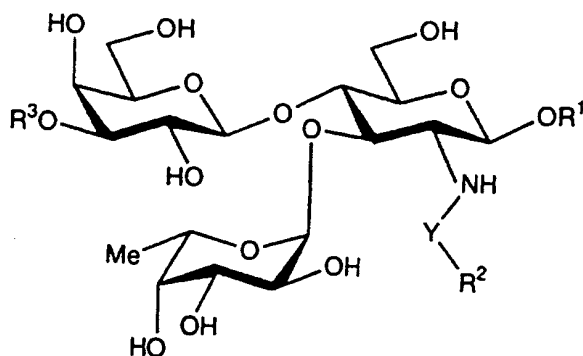
本発明化合物 (15)、(31)、(33)～(40) および (41)
は、表1に示す濃度でrsE-selectinとHL-60との接着を50%阻害した。

図面の簡単な説明

図1はいくつかの濃度における本発明化合物 (15)、(31) および
(35) の接着阻害活性を示す。接着阻害活性は、試料を含まないウェル
における値を100%とし(コントロール)、その阻害の程度を%で示し
た。

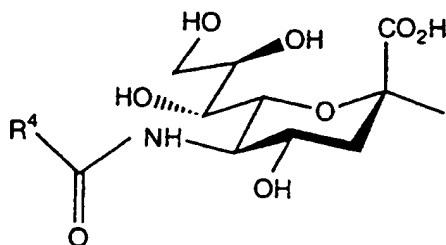
請 求 の 範 囲

1. 一般式



〔式中、 R^1 は以下に挙げる置換基Xを少なくとも1個以上有する C_1 – C_{18} アルキル基、アリール基またはアリール C_1 – C_{12} アルキル基である。 R^1 が置換基Xを2個以上有する場合、置換基Xは互いに異なってよい。置換基Xは、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基、 C_1 – C_{18} アルコキシ基、アリールオキシ基、アリール C_1 – C_6 アルキルオキシ基、アミノ基、アリール C_1 – C_6 アルキルアミノ基、モノ(C_1 – C_{18} アルキル)アミノ基、ジ(C_1 – C_{18} アルキル)アミノ基、(C_1 – C_{18} アルキル)(アリール C_1 – C_6 アルキル)アミノ基、 C_1 – C_{18} アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、モノ(C_1 – C_{18} アルキル)カルバモイル基、ジ(C_1 – C_{18} アルキル)カルバモイル基、アリール C_1 – C_6 アルキルカルバモイル基、(C_1 – C_{18} アルキル)(アリール C_1 – C_6 アルキル)カルバモイル基、アリールカルバモイル基、 C_1 – C_{18} アルカノイル基、アロイル基、 C_1 – C_{18} アルキルチオ基、アリールチオ基、 C_1 – C_{18} アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、シアノ基、ニトロ基の中から選ば

れる置換基である。置換基Xのアルキル鎖上あるいはアリール環上に、さらに1回あるいは2回上述の置換基が置換した基もまた、置換基Xに含まれる。YはC(O)、SO₂、C(O)NH、C(O)OあるいはC(O)Sである。R²はアリール基、置換されたアリール基またはアリールC₁–C₆アルキル基である。R³は水素原子または一般式



(式中、R⁴はメチル基またはヒドロキシメチル基である。)で表される基である。)で表されるルイスX誘導体またはその塩。

2. R¹ が置換基Xを少なくとも1個以上有するC₁–C₁₈アルキル基である請求項1記載のルイスX誘導体またはその塩。

3. R¹ が置換基Xを少なくとも1個以上有するフェニル基である請求項1記載のルイスX誘導体またはその塩。

4. R¹ が置換基Xを少なくとも1個以上有するフェニルC₁–C₁₂アルキル基である請求項1記載のルイスX誘導体またはその塩。

5. 置換基Xが水酸基である請求項1ないし請求項4いずれか1項記載のルイスX誘導体またはその塩。

6. 置換基XがC₁–C₁₈アルコキシ基である請求項1ないし請求項4いずれか1項記載のルイスX誘導体またはその塩。

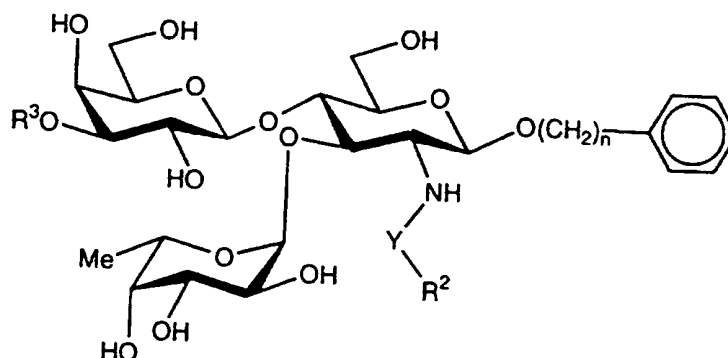
7. 置換基Xがアリールオキシ基である請求項1ないし請求項4いずれか1項記載のルイスX誘導体またはその塩。

8. YがC(O)である請求項1ないし請求項7いずれか1項記載のルイスX誘導体またはその塩。

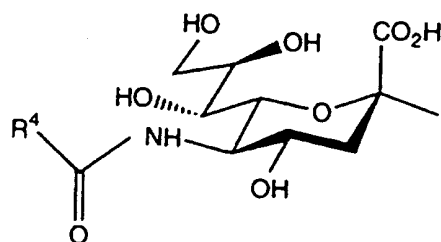
9. R^2 がアリール基である請求項1ないし請求項8いずれか1項記載のルイスX誘導体またはその塩。

10. R^2 がフェニル基またはナフチル基である請求項9記載のルイスX誘導体またはその塩。

11. 一般式



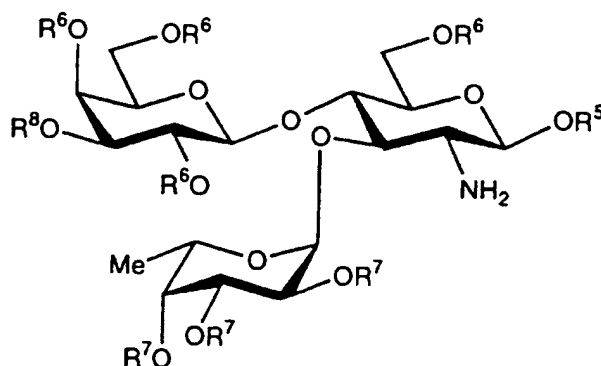
〔式中、YはC(O)、SO₂、C(O)NH、C(O)OあるいはC(O)Sである。 R^2 はアリール基、置換されたアリール基またはアリールC₁ - C₆アルキル基である。 R^3 は水素原子または一般式



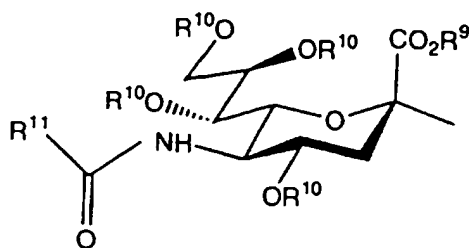
(式中、 R^4 はメチル基またはヒドロキシメチル基である。)で表される

基である。nは2～6の整数である。)で表されるルイスX誘導体またはその塩。

12. 一般式



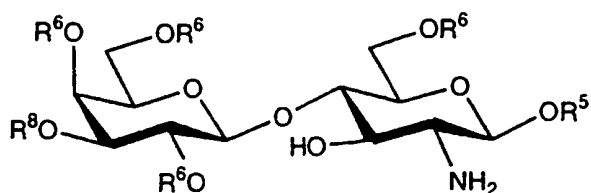
(式中、 R^5 は2-トリ (C_1-C_4 アルキル/フェニル) シリルエチル基である。 R^6 および R^7 はそれぞれ、水素原子、 C_1-C_6 アルカノイル基またはアロイル基である。 R^8 は水素原子、 C_1-C_6 アルカノイル基、アロイル基または一般式



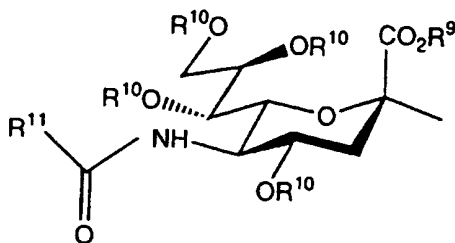
(式中、 R^9 は水素原子または C_1-C_6 アルキル基である。 R^{10} は水素原子、 C_1-C_6 アルカノイル基またはアロイル基である。 R^{11} はメチル基、ヒドロキシメチル基、 C_1-C_6 アルカノイルオキシメチル基またはアロイルオキシメチル基である。)で表される基である。)で表される化合物ま

たはその塩。

13. 一般式

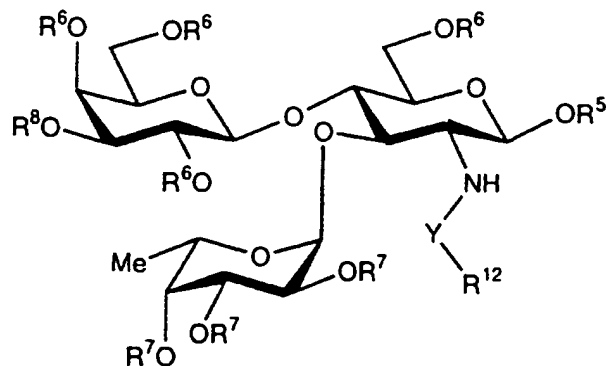


〔式中、 R^5 は2-トリ（ C_1-C_4 アルキル／フェニル）シリルエチル基である。 R^6 は水素原子、 C_1-C_6 アルカノイル基またはアロイル基である。 R^8 は水素原子、 C_1-C_6 アルカノイル基、アロイル基または一般式

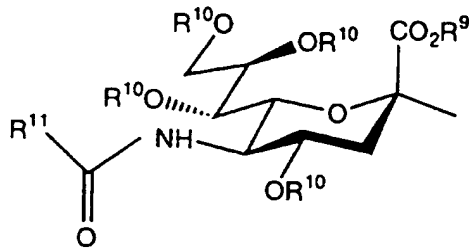


（式中、 R^9 は水素原子または C_1-C_6 アルキル基である。 R^{10} は水素原子、 C_1-C_6 アルカノイル基またはアロイル基である。 R^{11} はメチル基、ヒドロキシメチル基、 C_1-C_6 アルカノイルオキシメチル基またはアロイルオキシメチル基である。）で表される基である。）で表される化合物またはその塩。

14. 請求項12記載の化合物のアミノ基を適宜修飾して、一般式

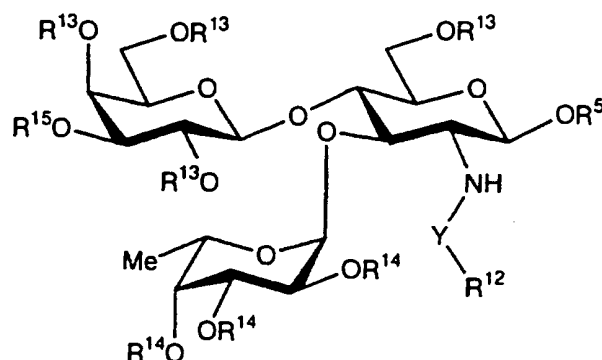


〔式中、 R^5 は2-トリ (C_1-C_4 アルキル/フェニル) シリルエチル基である。 R^6 および R^7 はそれぞれ、水素原子、 C_1-C_6 アルカノイル基またはアロイル基である。 R^8 は水素原子、 C_1-C_6 アルカノイル基、アロイル基または一般式

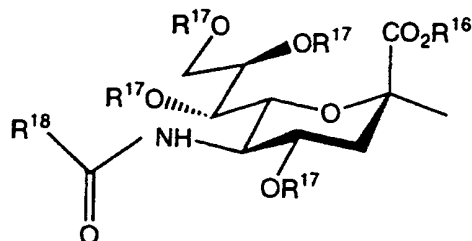


（式中、 R^9 は水素原子または C_1-C_6 アルキル基である。 R^{10} は水素原子、 C_1-C_6 アルカノイル基またはアロイル基である。 R^{11} はメチル基、ヒドロキシメチル基、 C_1-C_6 アルカノイルオキシメチル基またはアロイルオキシメチル基である。）で表される基である。 Y は $C(O)$ 、 SO_2 、 $C(O)NH$ 、 $C(O)O$ あるいは $C(O)S$ である。 R^{12} は C_1-C_6 アルキル基、アリール基、置換されたアリール基またはアリール C_1-C_6 アルキル基である。）で表される化合物となし、次いでこれをO-アシル化反応（ R^9 が水素原子の場合には、エステル化反応も）に付し（ R^6 、 R^7

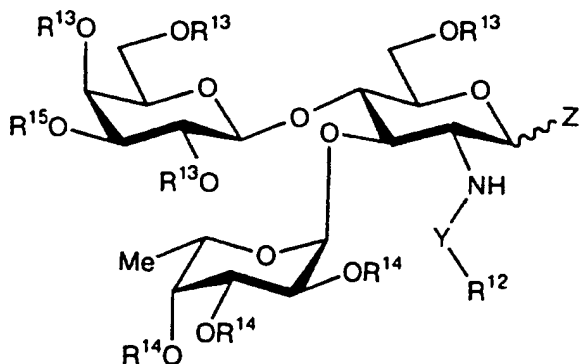
および R^8 のいずれもが水素原子ではなく、かつ R^8 が未保護の水酸基を有さない基である場合には本O-アシル化反応を行う必要はない)、一般式



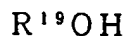
〔式中、 R^5 、Yおよび R^{12} は前述と同意義を示す。 R^{13} および R^{14} は C_1-C_6 アルカノイル基またはアロイル基である。 R^{15} は C_1-C_6 アルカノイル基、アロイル基または一般式



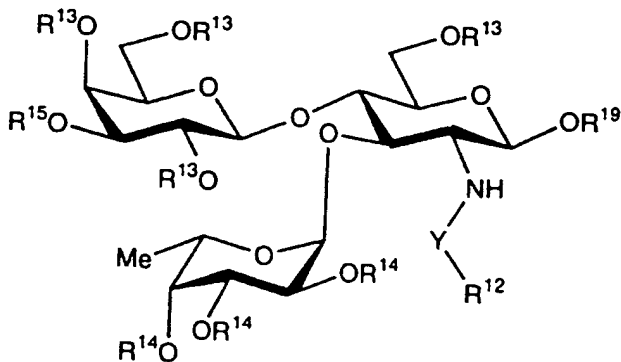
(式中、 R^{16} は C_1-C_6 アルキル基である。 R^{17} は C_1-C_6 アルカノイル基またはアロイル基である。 R^{18} はメチル基、 C_1-C_6 アルカノイルオキシメチル基またはアロイルオキシメチル基である。)で表される基である。〕で表される化合物となし、ついでこの還元末端の2-トリ(C_1-C_4 アルキル/フェニル)シリルエチルオキシ基を適宜脱離基に変換して、一般式



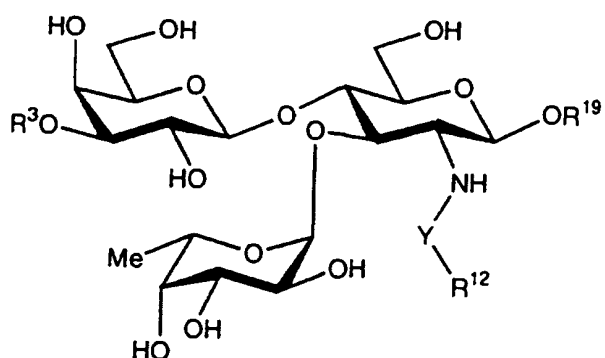
(式中、 R^{13} 、 R^{15} 、 Y 、 R^{14} および R^{12} は前述と同意義を示す。 Z は脱離基である。) で表される化合物となし、ついでこれを一般式



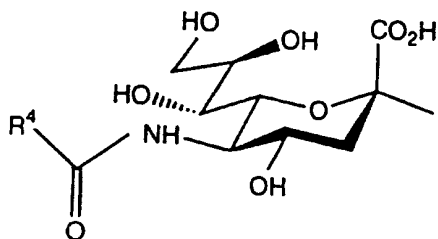
(式中、 R^{19} は無置換の C_1-C_{18} アルキル基、アリール基もしくはアリール C_1-C_{12} アルキル基、または置換基を有する C_1-C_{18} アルキル基、アリール基もしくはアリール C_1-C_{12} アルキル基である。) で表される化合物とグリコシル化して、一般式



(式中、 R^{13} 、 R^{15} 、 Y 、 R^{14} 、 R^{12} および R^{19} は前述と同意義を示す。) で表される化合物となし、ついでこれを加水分解することを特徴とする、一般式

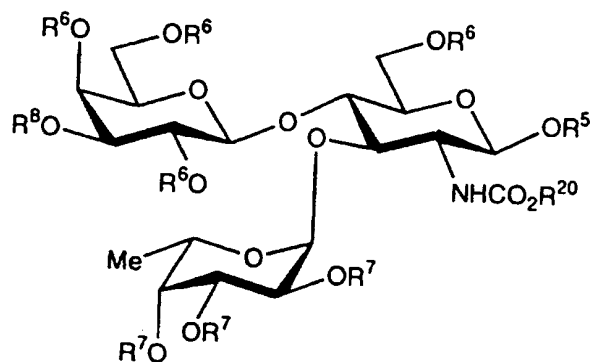


〔式中、Y、R¹²およびR¹⁹は前述したものと同意義を示す。R³は水素原子または一般式

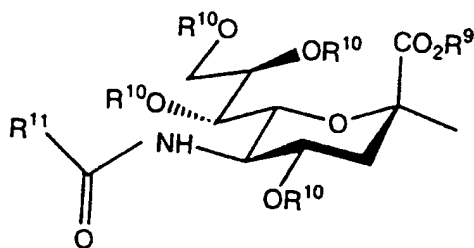


（式中、R⁴はメチル基またはヒドロキシメチル基である。）で表される基である。）で表されるルイスX誘導体の製造方法。

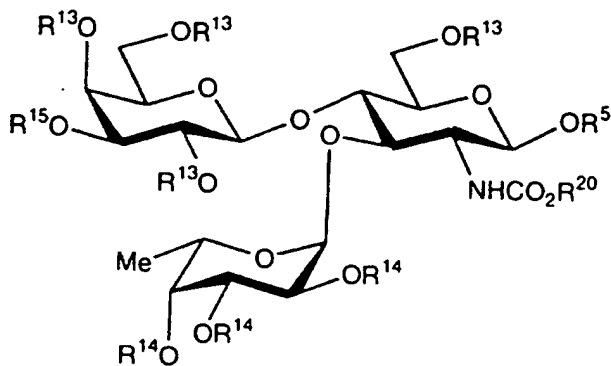
15. 請求項12記載の化合物のN原子を適宜保護して、一般式



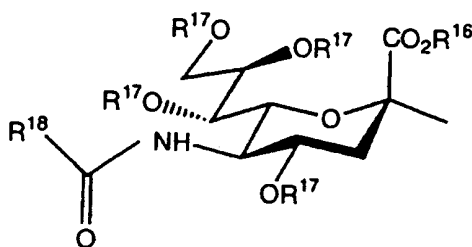
〔式中、 R^5 は2-トリ (C_1-C_4 アルキル/フェニル) シリルエチル基である。 R^6 および R^7 はそれぞれ、水素原子、 C_1-C_6 アルカノイル基またはアロイル基である。 R^8 は水素原子、 C_1-C_6 アルカノイル基、アロイル基または一般式



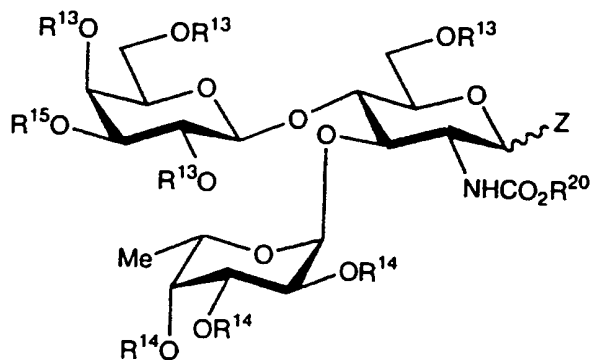
(式中、 R^9 は水素原子または C_1-C_6 アルキル基である。 R^{10} は水素原子、 C_1-C_6 アルカノイル基またはアロイル基である。 R^{11} はメチル基、ヒドロキシメチル基、 C_1-C_6 アルカノイルオキシメチル基またはアロイルオキシメチル基である。) で表される基である。 R^{20} はアリル基、 t -ブチル基またはベンジル基である。) で表される化合物となし、次いでこれをO-アシル化反応 (R^9 が水素原子の場合には、エステル化反応も) に付し (R^6 、 R^7 および R^8 のいずれもが水素原子ではなく、かつ R^8 が未保護の水酸基を有さない基である場合には本O-アシル化反応を行う必要はない)、一般式



〔式中、 R^5 、および R^{20} は前述と同意義を示す。 R^{13} および R^{14} は C_1 – C_6 アルカノイル基またはアロイル基である。 R^{15} は C_1 – C_6 アルカノイル基、アロイル基または一般式



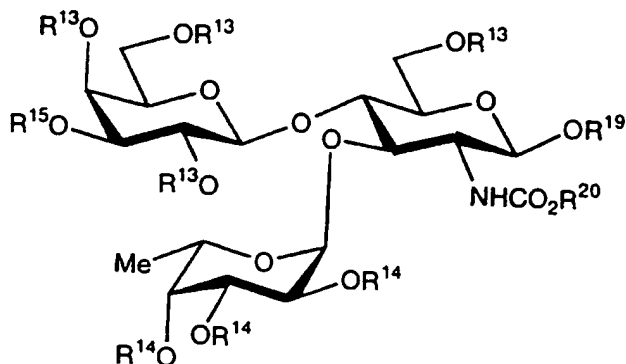
(式中、 R^{16} は C_1 – C_6 アルキル基である。 R^{17} は C_1 – C_6 アルカノイル基またはアロイル基である。 R^{18} はメチル基、 C_1 – C_6 アルカノイルオキシメチル基またはアロイルオキシメチル基である。) で表される基である。
〕で表される化合物となし、次いでこの還元末端の2–トリ (C_1 – C_4 アルキル/フェニル) シリルエチルオキシ基を適宜脱離基に変換して、一般式



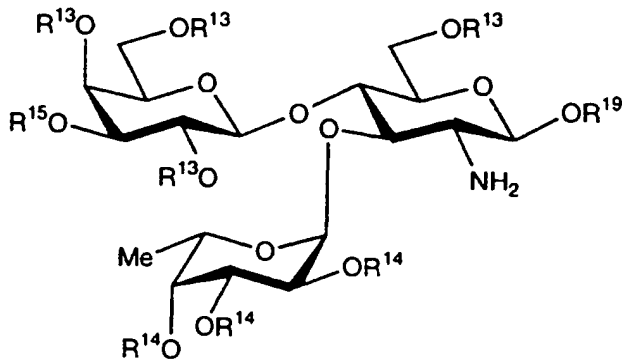
(式中、 R^{13} 、 R^{15} 、 R^{14} および R^{20} は前述と同意義を示す。 Z は脱離基である。) で表される化合物となし、ついでこれを一般式



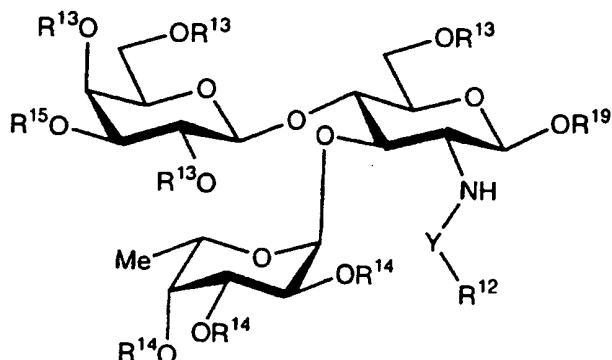
(式中、 R^{19} は無置換の C_1-C_{18} アルキル基、アリール基もしくはアリール C_1-C_{12} アルキル基、または置換基を有する C_1-C_{18} アルキル基、アリール基もしくはアリール C_1-C_{12} アルキル基である。) で表される化合物とグリコシル化して、一般式



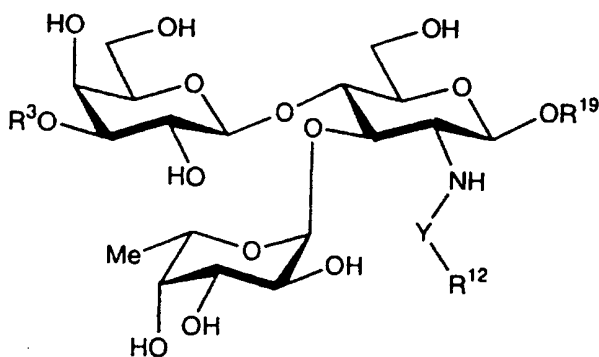
(式中、 R^{13} 、 R^{15} 、 R^{14} 、 R^{19} および R^{20} は前述したものと同意義を示す。) で表される化合物を得て、引き続き N -脱保護反応を行って、一般式



(式中、 R^{13} 、 R^{15} 、 R^{14} および R^{19} は前述と同意義を示す。)で表される化合物を得、さらにこの化合物のアミノ基を適宜修飾して、一般式

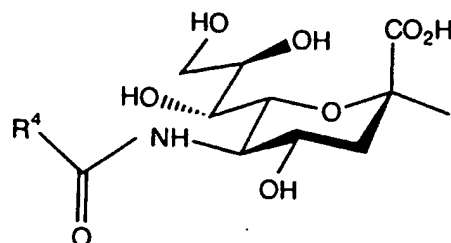


(式中、 R^{13} 、 R^{15} 、 R^{14} および R^{19} は前述と同意義を示す。YはC(O)、 SO_2 、C(O)NH、C(O)OあるいはC(O)Sである。 R^{12} は C_1-C_6 アルキル基、アリール基、置換されたアリール基またはアリール C_1-C_6 アルキル基である。)で表される化合物となし、次いでこれを加水分解することを特徴とする、一般式



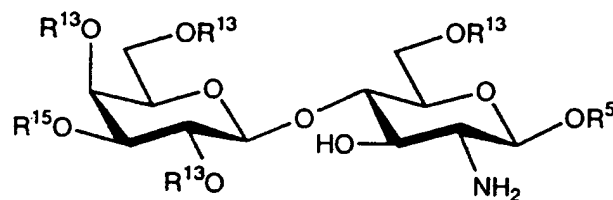
[式中、Y、 R^{12} および R^{19} は前述したものと同義義を示す。 R^3 は水素

原子または一般式

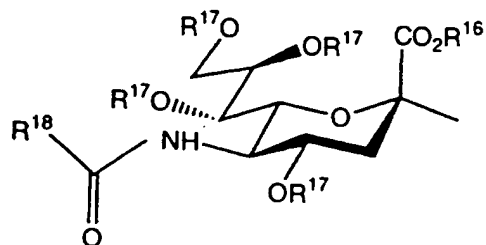


(式中、 R^4 はメチル基またはヒドロキシメチル基である。)で表される基である。)で表されるルイスX誘導体の製造方法。

16. 一般式

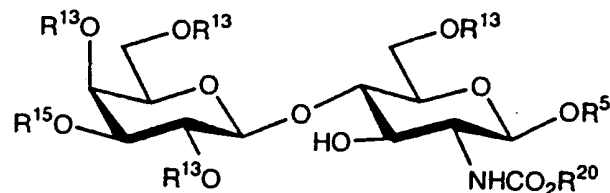


[式中、 R^5 は2-トリ (C_1-C_4 アルキル/フェニル) シリルエチル基である。 R^{13} は C_1-C_6 アルカノイル基またはアロイル基である。 R^{15} は C_1-C_6 アルカノイル基、アロイル基または一般式

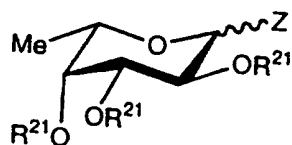


(式中、 R^{16} は C_1-C_6 アルキル基である。 R^{17} は C_1-C_6 アルカノイル

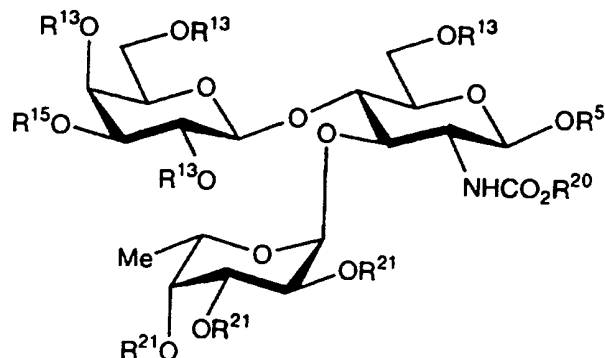
ル基またはアロイル基である。 R^{18} はメチル基、 C_1-C_6 アルカノイルオキシメチル基またはアロイルオキシメチル基である。)で表される基である。)で表わされる化合物のN-原子を適宜保護して、一般式



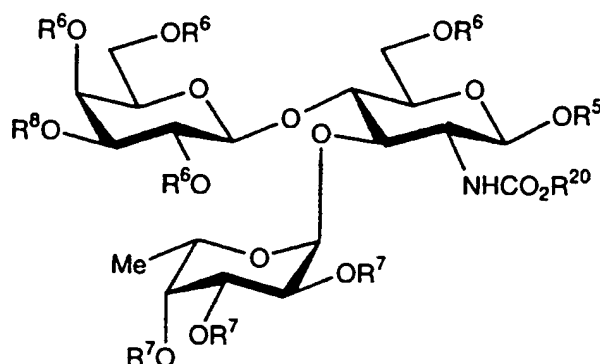
(式中、 R^5 、 R^{13} および R^{15} は前述と同意義を示す。 R^{20} はアリル基、 t -ブチル基またはベンジル基である。)表される化合物となし、次いでこれを、一般式



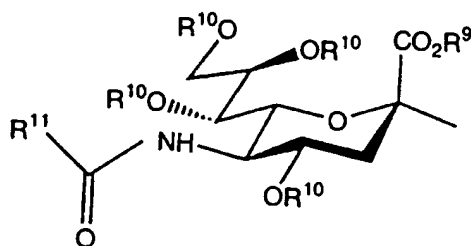
(式中、 R^{21} は C_1-C_6 アルカノイル基、アロイル基、ベンジル基または置換ベンジル基である。 Z は脱離基である。)で表される α -コピラノシル誘導体とのグリコシル化反応に供して、一般式



(式中、 R^5 、 R^{13} 、 R^{20} 、 R^{15} および R^{21} は前述と同意義を示す。) で表される化合物を得、次いで必要に応じて、保護基を脱保護して(特に R^{21} がベンジル基または置換ベンジル基である場合には、必ず脱保護して)、一般式



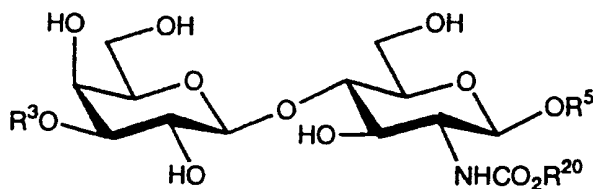
[式中、 R^5 および R^{20} は前述と同意義を示す。 R^6 および R^7 はそれぞれ、水素原子、 C_1-C_6 アルカノイル基またはアロイル基である。 R^8 は水素原子、 C_1-C_6 アルカノイル基、アロイル基または一般式



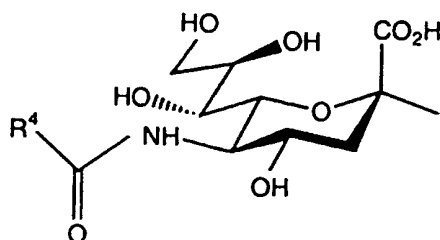
(式中、 R^9 は水素原子または C_1-C_6 アルキル基である。 R^{10} は水素原子、 C_1-C_6 アルカノイル基またはアロイル基である。 R^{11} はメチル基、ヒドロキシメチル基、 C_1-C_6 アルカノイルオキシメチル基またはアロイルオキシメチル基である。) で表される化合物と

なした後、引き続きN-脱保護反応を行うことを特徴とする、請求項12記載の化合物の製造方法。

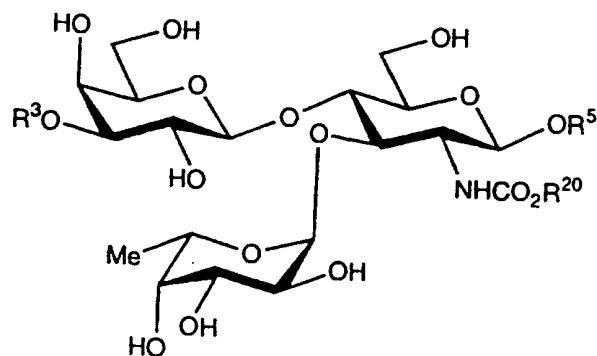
17. 一般式



〔式中、 R^5 は2-トリ（ C_1-C_4 アルキル/フェニル）シリルエチル基である。 R^{20} はアリル基、 t -ブチル基またはベンジル基である。 R^3 は水素原子または一般式

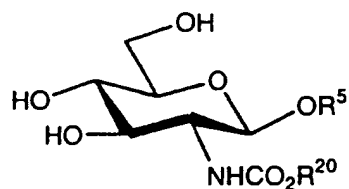


（式中、 R^4 はメチル基またはヒドロキシメチル基である。）で表される基である。〕で表される化合物を、フコース転移酵素を用いてGDP-フコースと反応させて、一般式

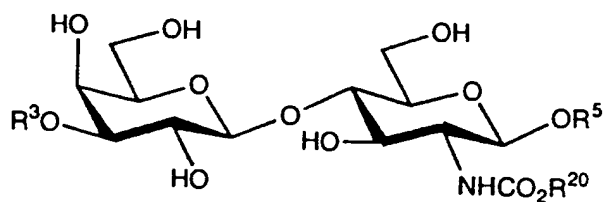


(式中、 R^5 、 R^3 および R^{20} は、前述と同意義を示す。)で表される化合物となし、必要に応じてO-アシル化反応およびカルボキシル基のエステル化反応に付した後、引き続きN-脱保護反応を行うことを特徴とする、請求項12記載の化合物の製造方法。

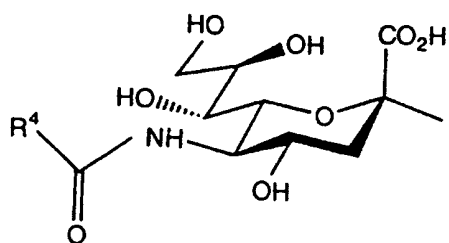
18. 一般式



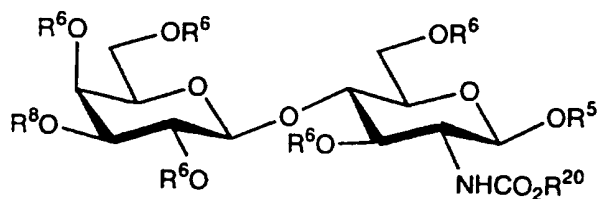
[式中、 R^5 は2-トリ(C₁-C₄アルキル/フェニル)シリルエチル基である。 R^{20} はアリル基、t-ブチル基またはベンジル基である。]で表されるグルコサミン誘導体を、ガラクトース転移酵素を用いてUDP-ガラクトースと反応させ、更に、必要に応じて、シアル酸転移酵素を用いてCMP-N-アセチルノイラミン酸と反応させることにより、一般式



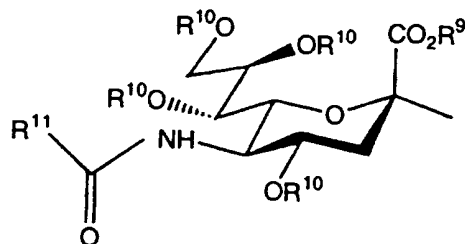
[式中、 R^5 および R^{20} は前述と同意義を示す。 R^3 は水素原子または一般式



(式中、 R^4 はメチル基またはヒドロキシメチル基である。)で表される基である。)で表される化合物となし、次いで、必要に応じて、これをO-アシル化反応(必要に応じ、カルボキシル基のエステル化反応も)に付し、一般式

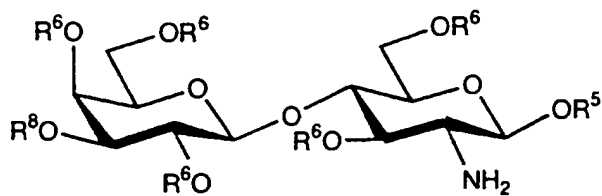


[式中、 R^5 および R^{20} は、前述と同意義を示す。 R^6 は水素原子、 C_1-C_6 アルカノイル基またはアロイル基である。 R^8 は水素原子、 C_1-C_6 アルカノイル基、アロイル基または一般式



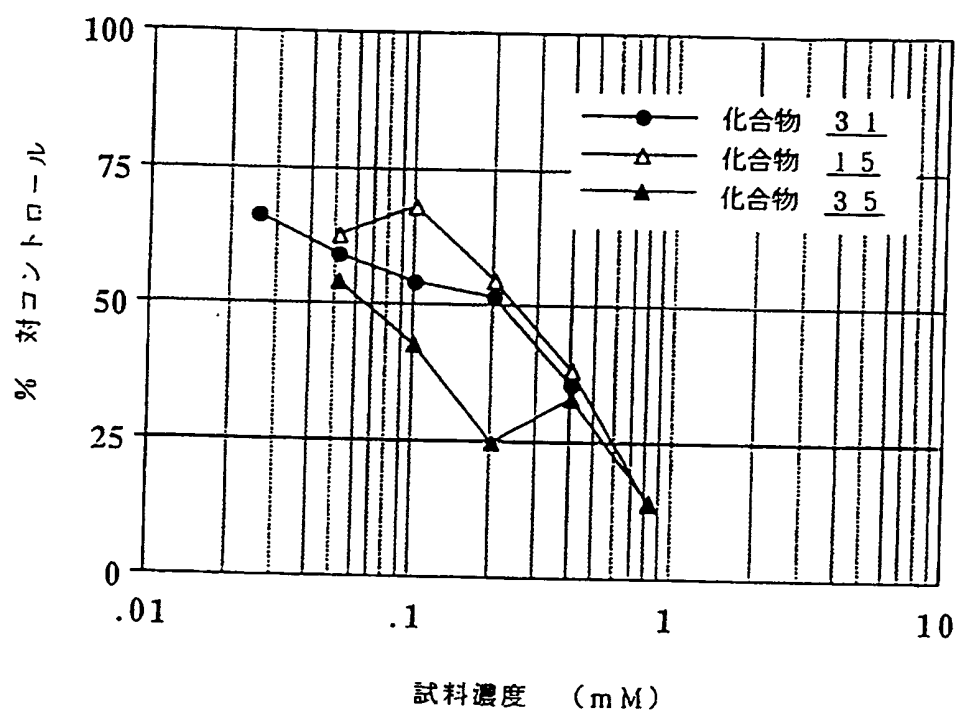
(式中、 R^9 は水素原子または C_1-C_6 アルキル基である。 R^{10} は水素原子、 C_1-C_6 アルカノイル基またはアロイル基である。 R^{11} は水素原子、

メチル基、 C_1-C_6 アルカノイルオキシメチル基またはアロイルオキシメチル基である。)で表される基である。)で表される化合物となし、引き続きN-脱保護反応に付し、一般式



(式中、 R^5 、 R^6 および R^8 は前述と同意義を示す。)で表される化合物となし、次いでこれを、位置選択的な脱アシル化反応に付すことを特徴とする、請求項13記載の化合物の製造方法。

図 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/02690

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1⁶ C07H15/04, C07H15/18, A61K31/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1⁶ C07H15/04, C07H15/18, A61K31/70

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 6-199884, A (The Nisshin Oil Mills, Ltd.), July 19, 1994 (19. 07. 94), Page 1 (Family: none)	1 - 18
A	JP, 6-500330, A (Graikomed Inc.), January 13, 1994 (13. 01. 94), Page 1 & WO, 9202527, A	1 - 18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

March 22, 1996 (22. 03. 96)

Date of mailing of the international search report

April 9, 1996 (09. 04. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07H15/04, C07H15/18, A61K31/70

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07H15/04, C07H15/18, A61K31/70

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

OAS ON LINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 6-199884, A (日清製油株式会社), 19. 7月. 1994 (19. 07. 94), 第1頁 (ファミリーなし)	1-18
A	JP, 6-500330, A (グライコメッド インコーポレイテッド), 13. 1月. 1994 (13. 01. 94), 第1頁 & WO, 9202527, A	1-18

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22. 03. 96

国際調査報告の発送日

09.04.96

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内 藤 伸 一

電話番号 03-3581-1101 内線

4 C

8 6 1 5

3 4 5 2